



UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

CONTRIBUIÇÃO PARA O RECONHECIMENTO DA DOR ONCOLÓGICA EM CÃES –  
POSSÍVEIS INDICADORES DE QUALIDADE DE VIDA E BEM-ESTAR

CATARINA SOFIA FERREIRA DUARTE

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor José Henrique Duarte Correia  
Doutora Ilda Maria Neto Gomes Rosa  
Doutora Berta Maria Fernandes Ferreira São Braz

ORIENTADORA

Doutora Berta Maria Fernandes  
Ferreira São Braz

CO - ORIENTADOR

Dr. Gonçalo Eduardo Vítor Vicente

2016

LISBOA

---





UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

CONTRIBUIÇÃO PARA O RECONHECIMENTO DA DOR ONCOLÓGICA EM CÃES –  
POSSÍVEIS INDICADORES DE QUALIDADE DE VIDA E BEM-ESTAR

CATARINA SOFIA FERREIRA DUARTE

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor José Henrique Duarte Correia  
Doutora Ilda Maria Neto Gomes Rosa  
Doutora Berta Maria Fernandes Ferreira São Braz

ORIENTADORA

Professora Doutora Berta Maria  
Fernandes Ferreira São Braz

CO - ORIENTADOR

Dr. Gonçalo Eduardo Vítor Vicente

2016

LISBOA

---

**Aos meus pais**



## **Agradecimentos**

Gostaria de agradecer a todos os que contribuíram para a minha formação nesta grande casa que é a Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, não só pela transmissão de conhecimentos, mas pela passagem de valores, conselhos e experiências para a vida.

Um obrigado ao Prof. Dr. António Ferreira por me ter dado a possibilidade de estagiar no Hospital Escolar da FMV. Foi sem dúvida a melhor escolha que fiz, saí de coração cheio e com uma capacidade que nem sonhava.

À minha orientadora, a minha primeira e única escolha, a Prof. Dra. Berta São Braz, agradeço por me ter aceite como orientanda, por me ter incentivado sempre, por acreditar em mim e me ajudar a descobrir a minha força interior. Foram tantas vezes que me sentei no gabinete, como se fosse um porto seguro, aí chorei, ri, desabafei e nunca me senti sozinha. Mais do que uma professora, uma figura quase maternal que esteve sempre presente. Cumpriu o papel e foi tão mais além. Obrigada.

Ao meu herói da medicina veterinária, um verdadeiro líder, o Dr. Gonçalo Vicente, que me inspira a ser tão competente quanto ele. Por todo o conhecimento que partilhou, todas as vezes que me passou o testemunho e confiou nas minhas capacidades. Por ser uma pessoa de coração enorme e se ter preocupado tanto comigo. Pelos desabafos, momentos difíceis, momentos de gargalhada fácil. Por tudo. Mesmo pelos conselhos experientes e palavras mais duras. Tinham que ser ouvidas. Como já disse uma vez, acho que não foi uma escolha, já estava decidido. Desde aquele dia, naquele corredor... o resto já se sabe, vamos rir para sempre desta história. Mais do que um co-orientador, um verdadeiro amigo. Sempre presente mesmo quando as minhas ausências foram grandes. A “filha festas” pede desculpa pelos cabelos que eventualmente perdeste à minha conta. Espero um dia ser uma veterinária tão brilhante quanto tu (e não me refiro às purpurinas na cara).

À Dra. Sofia Carvalho pelos conselhos que me deu para este trabalho e pela partilha do questionário de Qualidade de vida e de bibliografia variada.

Ao Dr. Pedro Azevedo pela troca de impressões sobre o estudo da dor e utilização das escalas.

À Yannique Jacobs pelo interesse que teve por este projecto, por ter tornado o trabalho dela no nosso trabalho e pela dedicação a 100%, sempre com um sorriso na cara. Por todas as dúvidas esclarecidas, pelo tempo que dispendeu a ensinar-nos a técnica e toda a partilha cultural. Sem ti não teria sido possível. Quer dizer, teria... mas se calhar tinha ocorrido alguma explosão.

As primeiras impressões marcam, mas o tempo mostra-nos que nem sempre as coisas são exactamente o que concluímos ao primeiro olhar impulsivo. Uma pessoa que não pensava dar abertura para me conhecer, mas que se revelou uma boa colega, companheira de tese e amiga. Foram horas de estágio, com momentos sérios, menos sérios, mas sem dúvida marcantes. Estiveste sempre disponível, trabalhamos em equipa, muitos sangues colhemos e processamos. Tantas idas ao laboratório. Já sabíamos os doentes que cada uma seguia ou precisava. E o tempo deu lugar a uma confiança que nos fez conhecer e refazer as primeiras impressões. Obrigada Fi.

Ao Prof. Dr. Telmo Nunes, por me ter ajudado com toda a parte estatística deste estudo, pela infinita paciência e todas as horas que esteve comigo (e mais não sei quantas pessoas) a dedicar-se à exploração dos dados. E também pelo lado mais humano e preocupação que manifestou comigo. Por me ajudar a ver a meta e querer lá chegar.

A toda a Equipa da Anatomia Patológica. À Prof. Dra. Conceição Peleteiro, por me ter autorizado a aceder aos relatórios e me ter concedido livre acesso. Ao Dr. Hugo Pissarra, pelos casos que me avisou de antemão e pelo esclarecimento de dúvidas. À Sandra Carvalho, à D. Maria Augusta e à D. Manuela, por toda a ajuda e simpatia que me transmitiram.

Não há um herói da medicina veterinária, sem uma heroína, esta é a minha. É um verdadeiro exemplo para mim. Uma veterinária e uma pessoa tão humana como nunca vi. Sempre curiosa, sempre em busca de mais conhecimento. Sempre a dar tudo de si. Disponível para ensinar, para responder a qualquer dúvida, sempre a lançar-me desafios para me fazer crescer. E não só a nível profissional, mas também pessoal. Deu-me grandes conselhos para a vida, deu-me esperança e fez-me sentir mais acompanhada. Sou uma sortuda, porque ganhei uma “co-co-orientadora” e uma amiga. A minha admiração é infinita, obrigada Dra. Inês Marques (“MIM”).

Ao Dr. Óscar Gamboa, o médico que não se revela a todos, mas que a quem se revela mostra a generosidade que tem, o sentido de humor que dissipa nuvens em dias cinzentos e com quem é possível aprender bastante. Sabes que é amizade quando cumprimentas alguém com um *secret hand shake*.

Podia ser saído da mitologia, mas não, foi real. Ao estilo de Homero digo: Que todos saibam que estagiei numa altura de gigantes da medicina veterinária, que caminhei entre heróis!

Um agradecimento aquele cujo nome não será esquecido, pois foi uma pessoa grandiosa e, por isso, vai ecoar para sempre. Um lutador e um apaixonado pela vida, o médico veterinário que “deixava fazer tudo” nas horas de hospital e que todos se atropelavam para o ajudar. O veterinário que nunca tinha horas difíceis no trabalho, mantinha a maior calma nas piores horas e esclarecia qualquer dúvida. E agradecia tanto, a tudo o que fizéssemos. E tinha um humor genial. Agora já não há competições de quem rendeu mais no hospital, nem histórias de fãs saídas das novelas. Mas a inspiração mantém-se. Gosto de pensar que olha por nós. Eu sei que olho para ele como um exemplo do que é viver de verdade e ser admirável. Obrigada Dr. Ricardo Marques.

À Dra. Ana Filipe (“Dra.Anaaaaaaaaaaaaa”) por ser pequenina só no tamanho, porque de resto é de uma capacidade gigante! Sinto-me privilegiada por ter presenciado a tua entrada no hospital. Tu até podias estar nervosa, mas eu sempre te vi como inquebrável. Os turnos de 24 horas contigo foram sempre uma animação e venham as urgências! Espero um dia ter a tua capacidade e a tua rapidez. Tens mil braços e essa cabeça nunca desliga.

Ao Dr. Ricardo Ferreira pelo desenho do dinossauro (que supostamente era um cão) que faz a todos os que queiram aprender o básico da Neurologia, por nos “obrigar” a explicar o exame neurológico e pelas noites de internamento que me pôs a explicar e a discutir com os alunos cada um dos casos.

À Dra. Joana Almeida pelos casos que recrutou para mim (alguns em troca de *Snikers*), em particular a “Lua Chambel”, pelas mini palestras sobre as mais variadas temáticas e por me ter guiado tão bem naquela que foi a minha primeira colheita de sangue da jugular a um cão.



À Dra. Leonor porque todos temos aqueles dias que estão a correr mal, que nada sai bem, e foi sempre a pessoa que me ensinou a lidar com a frustração e me incentivou a enfrentar o problema. Nunca me vou esquecer do dia que entrei no internamento, meia chorosa, porque não conseguia tirar sangue a um único animal, incluindo um que tinha uma veia tipo mangueira. Nesse dia, disse para eu ir a cada um dos cães do internamento e sentir a veia, perceber o percurso de cada uma. E no fim ainda me pediu para colher sangue a todos os cães do internamento que era necessário. E consegui, não falhei nenhum.

À Dra. Mariana (“Mary, savior of the exotic world”) e à Dra. Ana Reisinho pela humildade com que me explicaram grande parte do mundo dos exóticos.

À Dra. Alexandra por ser das médicas que nos põe à prova, que nos enrijece e não hesita em lançar-nos novos desafios. Por nos transmitir a importância de ser despachado e trabalhador. E pelos textos do mundo Pimpim que nos despertam emoções variadas e com os quais, nos identificamos, tantas vezes.

Ao Prof. Dr. Miguel Carreira por nos elevar sempre a fasquia e pelos discursos de inspiração e motivação.

A toda a equipa da cirurgia, por me terem tornado mais capaz, por todo o conhecimento transmitido e pelo apoio à tese ao esclarecerem dúvidas de casos que passaram pela cirurgia. Obrigada Dr. Rodrigo Bom, Prof. Dra. Lisa Mestrinho e Dra. Ana Murta.

A toda a equipa de enfermagem e a todos os auxiliares, pois os conhecimentos práticos foram adquiridos em muito convosco. Pelo amor que têm aos animais, pela paciência e apoio que sempre tiveram comigo. Por me mostrarem que um trabalho para funcionar tem que ser em equipa e com respeito pelo trabalho de todos. E também por todas as ajudas que me deram durante o trabalho prático da tese. Ninguém sobrevive à “FMV Vida Selvagem” sem vocês. À Sandrine, à Sófi e à Rita por desmistificarem o terror dos catéteres, das algalias, dos animais agressivos, dos sistemas entupidos...tudo! À Irina pela força, carácter e capacidade de trabalho, fosse como fosse o turno de “Infernamento”. À Joana por desmistificar os enemas. À Raquel por tantas ajudas nos dias de quimioterapia. À Carla Silva por ser uma encantadora dos donos e por me acompanhar em tantos jantares tardios. Ao Pedro por ser um encantador dos animais, sempre calmo e com as melhores dicas para as tarefas

correrem sempre bem e pelo jantar de turno preparado no dia 24 de Dezembro. À Patrícia pelas festas de pijama com direito a caminha especial e conversas pela madrugada fora e pela capacidade de organização. À Carla Pardal, encantadora de gatos, por olhar pelo Alfie e todos os gatinhos com tanto carinho e pelos ensinamentos de comportamento felino. Ao Luís pelo humor infinito mesmo nas piores horas. Sófi, obrigada ainda pelo CTT, conselho para a vida!

A toda a Equipa da Fisiologia por me receber sempre de portas abertas, quer para companhia em almoços, quer para um cantinho para escrever a tese. Obrigada Prof. Graça, Dra. Paula, Ana e Cátia.

Aos meus colegas de estágio, pela união, pelas refeições ao estilo última ceia, por todas as ajudas, pelos desabafos, porque começamos ansiosos e com algum medo e terminamos esta etapa mais capazes e confiantes, mas sempre juntos. Pelas vezes que trememos, as vezes que discutimos, rimos e choramos. Pelos vômitos, diarreias, urgências, gritos, *stress*, agressividade e tristeza a que estivemos expostos e nunca recuámos. Porque mesmo tendo partilhado 5 anos de curso, ainda não conhecia verdadeiramente a maioria de vós e sem dúvida que esta experiência convosco se tornou uma agradável surpresa. Obrigada Rita, Margarida, Gonçalo, Silveira, Valdo, Joana, Bárbara, Rita Lousada, Tiago e Ana Ferreira e “Ladies in Vet” - Fernanda, Alice, Joana e Cristina.

Aos unicórnios, que na maioria começaram esta saga desde o dia 1, de amarelo e a todas as que se juntaram entretanto nesta aventura e permanecem na minha vida. Não existem distâncias ou limitações à nossa amizade.

Lara, porque és a irmã que nunca tive. Fomos ao Inferno e voltámos, passámos tanta coisa, mostramos o nosso pior e o nosso melhor, mas nunca nos separámos. Seremos sempre a *quesadilla* uma da outra. “*They hate us, 'cause they ain't us!*”

Inês porque somos as duas sonhadoras, e às vezes é bom ter um refúgio de conto de fadas quando os problemas nos sufocam. Mas melhor ainda é ter alguém que, mesmo sonhando connosco, sabe-nos puxar para a realidade e nos dá força para ultrapassar os obstáculos presentes.

Andreia, repito que és a melhor de nós, és o nosso equilíbrio, tens o dom da palavra, és ponderada, e por isso, sabes sempre como me acalmar e fazer-me ver como as coisas realmente são. Além disso, obrigada pela ajuda infinita durante o percurso tesiano.

Eva, porque me fazes ter esperança e fizeste-me voltar a ter fé em todos os momentos que achava que tinha perdido tudo. És genuinamente boa pessoa e sempre me transmitiste bons valores. Sempre que me sinto mais perdida acredito na tua fé de que tudo se resolve e tudo tem um desígnio.

Marta, por seres a amiga que larga tudo em meu socorro, pelos conselhos maduros e pela frontalidade, por vezes dura, mas necessária. Por me mostrares que para realizarmos os nossos sonhos, temos que ter ambição para os sustentar e força para os trabalhar.

Pi, por tentares encontrar sempre um lado bom nos piores cenários, pelas idas à biblioteca em trabalho, pelas corridas para relaxar, por todos os meus “*breakdowns*” que nunca te assustaram ou afastaram e, acima de tudo, porque sabes ouvir.

Aos meus colegas da turma B, José, Sofia, Betina, Joana, Bruno e Ana Carina, pelos sorrisos partilhados e gargalhadas multiplicadas, por todos os episódios que ficarão para sempre marcados na minha memória

E ao Rui, Carol e Joana, os doutores que me receberam desde o primeiro dia, sempre me orientaram e mostraram o que realmente é ser um padrinho/madrinha de curso sem necessidade do título.

Aos meus colegas de curso, João Cotta, Patrícia e Miguel, a quem agradeço a participação neste estudo, apesar dos momentos mais difíceis, foram sem dúvida cuidadores incansáveis e estiveram sempre disponíveis a responder a qualquer questão que tivesse.

Aos cuidadores que aceitaram participar neste estudo e aos seus animais, por toda a colaboração e interesse. É gratificante conhecer pessoas tão dedicadas aos seus animais. Um agradecimento em particular à família Chambel, por todo o carinho que demonstraram e porque a vossa Lua foi muito mais do que uma participante. Tenho saudades dela.

Aos estagiários bebés, que me apoiaram sempre tanto durante o percurso da tese. Na sua maneira particular, todos me cativaram. Tenho um carinho grande por vocês todos e espero que o futuro vos sorria sempre. Obrigada Su, Ricky, Rúben e Ingrid.

A toda a “*Frontdesk*” do HEFMV por toda a ajuda com a tese, ao avisarem-me quando os cuidadores chegavam e por guardarem os meus questionários com todo o cuidado. Obrigada Maiza, Lúcia, Anita, Rita e Carolina. E também à Lena por todas as impressões de papelada de última hora e por todas as vezes que nos encheu a barriga

e o copo em convívios animados. Um agradecimento em particular à Ténz, a minha bairrista favorita, não só pela ajuda na tese, mas por todas as conversas que geralmente me levam a gargalhadas, por ser tão coração e por ser alguém que encara a vida com muita humildade. E ao senhor Álvaro por estar sempre disponível e ser como um pai para todos.

Aos meus pais porque sempre me incentivaram a dar o melhor de mim em tudo, por estimularem a minha curiosidade, pela minha educação sólida e pela transmissão de valores. Obrigada pela protecção, às vezes até em demasia.

Ao meu pai por acreditar tanto em mim, fizesse asneiras ou fosse certinha, aos olhos dele sempre fui a melhor. O teu maior desejo era teres saúde suficiente para me veres formada, infelizmente não aconteceu, mas quero acreditar que continuas a olhar por mim. Espero que estejas a sorrir e que estejas orgulhoso. Foste e sempre serás o meu exemplo de persistência, força e trabalho.

À minha mãe porque melhor mãe não podia ter sido, sempre chata, super mãe galinha, protectora e disponível. Sempre me colocaste em primeiro lugar. Hoje os papéis inverteram-se, e a mulher independente tornou-se mais frágil, hoje sou eu que olho por ti. Guardo com saudades o teu lado controlador e as vezes que dizias que ias rezar por mim para correr tudo bem. Apesar de tudo, continuas a ser uma guerreira. Em parte foste uma inspiração para este trabalho, porque eu sei que sempre sorriste para mim e disseste que estava tudo bem, mesmo quando tinhas dores. Sei que o que te prende aqui e o que te dá forças para viver é a existência e a preocupação que esteja tudo bem comigo. Por favor não te esqueças de mim!

Tenho saudades do passado, mas o tempo não volta atrás. Foram dores de crescimento que ninguém pode tirar, mas que também me tornaram mais forte.

Aos meus padrinhos, pelo amor incondicional comigo e com a minha mãe. Obrigada por toda a ajuda a olhar pela minha mãe e por me aliviarem quando as responsabilidades precoces me pesam tanto. São vocês que mantêm o conceito de família, sempre foram, desde pequenina. À minha prima Luísa, que apesar da distância, será sempre a irmã mais velha que não tive, partilhamos tantas memórias e a nossa empatia nunca desaparecerá. Ao JP, o meu afilhado que me recorda como é bom ser criança.

A todas as pessoas que me mostraram que a família vai tão mais além do sangue:

Aos Severinos. À avó Casilda e ao avô Carlos por me tratarem com tanto carinho, como se fosse neta de verdade. Por me recordarem porque é que os avós são a minha figura familiar favorita.

Ao tio Paulo, por ser o tio descontraído, sempre de bom humor e preparado para dar os melhores convívios em jantaradas deliciosas.

Ao Manuel, por olhar por mim como se fosse uma filha, por todas as vezes que me acompanhou a resolver tantas burocracias, pelos ralhetes e, acima de tudo, pela estima e carinho que tem por mim.

Ao André que é o meu maior apoio, o meu melhor amigo e companheiro em tudo na vida. Obrigada por compreenderes a minha bagagem, por nem sempre concordares, por todo o valor e reconhecimento que me tens, por seres uma fonte de motivação e me tornares mais forte. Vês sempre o melhor de mim e acreditas sempre nas minhas capacidades. O meu sorriso é mais feliz contigo e o teu amor é dos meus maiores tesouros. Obrigada por todo o crescimento lado a lado nesta aventura.

Ao meu primo Frederico por manter presente o laço familiar do lado do meu pai e me ajudar em todas as confusões da terrinha.

Aos Silva, por me receberem sempre tão bem e por animarem qualquer um com o ambiente familiar tão típico de casa portuguesa, com certeza! Obrigada Célia e avó Donzília. E obrigada Mary, por me teres amparado quando estava tão frágil, por não me teres apapricado, mas por me teres dado força para confiar mais em mim, para dar conta do meu potencial e me valorizar acima de tudo. És o furacão mais doce que conheço. Ao Nuno, por ser um coração mole com uma alma preparada para as maiores aventuras, que nem as sobancelhas resistem!

Aos Oliveiras, não por me terem aberto as portas de casa, mas por terem a porta permanentemente aberta para mim, por serem uma família tão unida e tão feliz que praticamente me adoptou.

À avó Ondina, por me ter feito acreditar no inacreditável e no poder dos milagres.

À Fátima, por ser a rainha da colmeia, a cola que une todos, uma mulher moderna e para sempre mente jovem, com quem podemos conversar sobre tudo sem qualquer medo e que faz o melhor *cheesecake* do mundo!

À Bánesse por ter sido a minha *roomate* durante meses, por me mostrar que a beleza e a força de uma mulher reside na sua independência. Por me mostrar que podemos ter várias mãos para nos ajudarem, mas também temos que nos saber levantar

sozinhas. E obrigada por me ensinares a manter uma casa, organizada, limpa e acolhedora. Realmente a harmonia do lar transmite-se a quem lá entrar.

À Sónia, por ser a voz madura da consciência e partilhar experiências de vida que só me fizeram crescer, por se desafiar e me desafiar constantemente a ser melhor e atingir sempre a meta, sem desistir e custe o que custar.

Ao Jay Pi, obrigada pelos bons conselhos e pelas confidências. Nunca me vou esquecer do dia que chegaste do trabalho, já bem de noite, cansado e me viste em lágrimas. E ficaste a fazer-me companhia até me acalmar. Obrigada.

À Rafa e ao Dôdô, porque o melhor do mundo são sem dúvida as crianças.

À Fatinha pelos conselhos de super mãe e super mulher.

Às minhas Birrez, o meu *squad*, juntas somos muito mais fortes!

À Bárbara por ser a melhor *buddy* de sempre. Acompanhas-me nos treinos mais duros, nas séries de eleição, nas borlas, nos passeios culturais do primeiro domingo do mês e acima de tudo na minha vida. Ajudaste-me tanto a manter a minha sanidade neste percurso que parecia interminável. Cheguei à meta, obrigada! E agora que novos percursos nos unam e que a única coisa interminável seja o carinho e a amizade que tenho por ti.

À Liliana, *ma petite*, a amiga mais linda, por dentro e por fora. Sempre acreditaste em mim. Nunca existirá distância à nossa amizade, que não a geográfica. Acolheste-me no teu ninho desde sempre e encheste-me com um amor que vai tão além dos laços de sangue. Voltei a acreditar na fé também muito graças a ti e hoje acredito que, realmente, há um desígnio para nós, mas as nossas escolhas e a nossa postura perante a vida também têm um peso igualmente grande. Deste-me luz quando estava tão escuro e foste o espelho que me fez ver a mulher que sou, para despedir-me da menina assustada e dependente.

À Lúcia que é uma fonte de energia ilimitada e uma mãezinha para todas. Por todos os quilómetros que fomos percorrendo juntas para desligar do mundo, sempre a puxar uma pela outra. Por todos os manjares e *tea parties* que nos levam a desabafos e gargalhadas tão precisos e tão apaziguadores da alma.

À Maria Inês, porque às vezes não queremos encarar a realidade e precisamos daquela amiga que nos dá abanões, que nos diz o que não queremos ouvir mas precisamos ouvir, que analisa todos os ângulos, acima de tudo por me mostrar que as mulheres são tudo menos incapazes e que a força interior é maior do que qualquer outra fonte.

À *Fitfam*, Luciana, Marta, Carol, Inês e Filipa, por dividirem comigo todos os momentos de escape à realidade e pelos obstáculos ultrapassados em conjunto. Somos mulheres de gerações diferentes, cada uma com a sua história, mas juntas somos uma equipa que ultrapassa qualquer desafio. Partilhamos desabafos, gargalhadas, suor e lágrimas, e é por saber que a base que nos une é tão forte que nem o céu nos limita!

Aos rapazes da minha vida, porque as mulheres são tão complicadas e vocês realmente descomplicam. Ao Roger pela imparcialidade, lealdade e amizade. Ao Diogo por todas as confidências e momentos de socorro mental. Ao Pedro pela ponderação, pela calma e pela mestria do diálogo. Ao Seabra, porque é mesmo nas piores alturas que vemos quem está ao nosso lado. Foste a minha bússola na Polónia e um obrigado nunca será suficiente.

Ao Carlos por todo o carinho que sempre mostrou comigo, por falar, tal como eu, pelos cotovelos e, acima de tudo, porque a vida alterou-se subitamente para ambos, mas não deixamos de andar para a frente. Há pessoas especiais com quem estamos que nem damos conta do tempo passar, tu és uma delas.

Aos meus amigos antigos, com quem partilhei tantos “primeiros” – sonhos, desgostos, amores, medos, etc. Sonhamos juntos, sonhamos alto, foi um período de velha infância muito feliz e hoje já temos frutos dos nossos sonhos. Obrigada por me terem dado o prazer de crescer convosco. Sei que a distância por vezes é grande, mas quando nos juntamos parece que voltamos aqueles convívios de intervalo. Obrigada Rita, Mário, Sofia, Liliana e Sara.

Obrigada Ana Rosa por teres adoptado o meu Lucas quando a vida não estava a ser fácil para nós. Sei que lhe dás o amor e a protecção que ele sempre mereceu e que eu, dado o momento não conseguia.

À Dra. Mafalda por me ter mostrado ferramentas que me permitiram evoluir de menina assustada para mulher, por me ajudar a lidar com os problemas, aceitar realidades e não fugir mentalmente para contos de fadas. Obrigada por não ter afastado as minhas nuvens, ao invés, por me ter ajudado a enfrentar os dias mais nublados.

Aos meus animais, Alfie, Lucas e Jaime por serem parte da justificação e capacidade de progressão neste curso, por estarem sempre comigo com tanto carinho e nem mesmo nos problemas me deixaram de fazer sentir acompanhada e tão amada

## Resumo

A avaliação da dor nos animais de companhia é complexa e desafiante, existindo poucos estudos relativos à dor oncológica. O objectivo deste estudo consistiu pois na investigação de possíveis indicadores da qualidade de vida e bem-estar em doentes oncológicos caninos pela avaliação dessa qualidade, da dor e da actividade da PON1 (paraoxonase tipo 1).

Neste estudo foram incluídos 28 doentes oncológicos caninos, seguidos ao longo do tempo, durante os tratamentos instituídos. Em cada visita do doente foi solicitado aos cuidadores que avaliassem a qualidade de vida e bem-estar do seu animal essencialmente por parâmetros comportamentais. Ao mesmo tempo foi avaliada a dor oncológica utilizando para a sua classificação a Escala Composta da Dor de Glasgow (ECDG). Foram ainda realizadas colheitas de sangue para a análise da actividade sérica da PON1 por método espectrofotométrico, adaptado dos trabalhos de Tvarijonaviciute *et al.* (2012).

Um mês após o diagnóstico verificaram-se decréscimos na actividade da PON1 em 18 doentes, enquanto nos restantes 10, a actividade desta aumentou, o que revelou uma correlação positiva com a qualidade de vida e bem-estar. Por comparação das pontuações dos blocos temáticos, 2 a 2, verificou-se uma correlação positiva do bloco da mobilidade com o cardiovascular, o respiratório, a higiene, a dor e o estado mental. Este último parâmetro apresentou correlação positiva com o bloco temático da felicidade. Verificou-se ainda uma correlação negativa entre a dor e a qualidade de vida do animal.

Apesar da ECDG ser usada, essencialmente, na avaliação da dor aguda, foi aplicada com sucesso na determinação da dor dos doentes oncológicos.

Através da curva de sobrevivência de Kaplan-Meier, verificou-se uma tendência para o prognóstico ser pior no grupo com valores de PON1 inferiores comparado com o do grupo com valores de actividade enzimática mais elevados.

No estudo existiram limitações, como o período curto em que decorreu o que limitou a dimensão da amostra, assim como a heterogeneidade (tipo de neoplasias) da mesma. De futuro, o ideal seria que se dispusesse de uma amostra maior e mais homogênea, de um tempo maior do estudo e de reavaliações após término do tratamento.

Os resultados sugerem que, a avaliação da qualidade de vida, a análise da actividade da PON1 e o uso da ECDG, podem ser parâmetros úteis que facilitam a tomada de decisões durante o tratamento da doença oncológica, pois não requerem exames complementares adicionais.

**Palavras-chave:** canídeos, dor, qualidade de vida, comportamento, PON1, oncologia, cuidadores.





## **Abstract**

Pain evaluation in companion animals is complex and challenging, with few studies relating to oncologic pain. The objective of this study was to investigate possible indicators of quality of life and welfare in canine oncologic patients by evaluating their quality of life, pain and the activity of PON1 (paraoxonase type 1).

In this study, 28 canine oncologic patients were included and followed throughout a period of time during prescribed treatments. In each visit the owner of the patient was requested to assess the quality of life and welfare of their animal using essentially behaviour parameters. At the same time oncologic pain was assessed using the Glasgow Composite Pain Scale (GCPS). Blood samples were also collected to measure the serum activity of PON1, using a spectrophotometric method adapted from Tvarijonaviciute *et al.* (2012).

One month after the diagnosis, PON1's activity had decreased, in 18 patients, while in the remaining 10 it increased, showing to have a positive correlation with quality of life and welfare. By comparing scores of paired theme blocks, it was possible to demonstrate a positive correlation between the mobility one and the cardiovascular, respiratory, hygiene, pain and mental state blocks. The latter showed a positive correlation with the happiness one. There was also a negative correlation between pain and the animal's life quality.

Despite the GCPS being used mainly for acute pain, it was successfully applied in the assessment of pain in oncologic patients.

On a Kaplan-Meier survival curve there was a tendency for a worse prognosis in the group with lower PON1 values when compared to the one with higher enzymatic activity levels.

There were several limitations to this study, such as the short period of assessment that limited the sample dimension, as well as the heterogeneity (type of neoplasia) of the sample. In the future, the ideally would be to study a larger, homogenous sample for a longer period of time and perform reassessments after finishing the treatments.

However, the results obtained suggest that the evaluation of the quality of life, the analysis of the PON1 activity and the use of the GCPS could be useful parameters to help in decision making during the treatment of oncologic disease, as they don't require additional complementary tests.

**Keywords:** canine, pain, quality of life, behaviour, PON1, oncology, owner



# ÍNDICE

<b>CAPÍTULO I – RELATÓRIO DE ACTIVIDADES DESENVOLVIDAS.....</b>	<b>1</b>
<b>1. HOSPITAL ESCOLAR DA FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA – UNIVERSIDADE DE LISBOA (HE-FMV – ULISBOA).....</b>	<b>1</b>
1.1. MEDICINA INTERNA .....	1
1.2. CIRURGIA.....	2
1.3. IMAGIOLOGIA .....	3
1.4. INTERNAMENTO.....	4
<b>2. ESTÁGIOS EXTRACURRICULARES EM INGLATERRA.....</b>	<b>5</b>
2.1. <i>VETS NOW REFERRALS – SWINDON</i> .....	5
2.2. <i>QUEEN MOTHER HOSPITAL FOR ANIMALS – ROYAL VETERINARY COLLEGE</i> .....	6
<b>3. SERVIÇO DE ONCOLOGIA DO HE-FMV .....</b>	<b>7</b>
<b>4. LABORATÓRIO DE FARMACOLOGIA .....</b>	<b>8</b>
<b>5. TRABALHOS CIENTÍFICOS .....</b>	<b>8</b>
<b>CAPÍTULO II – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....</b>	<b>11</b>
<b>1. DOR .....</b>	<b>11</b>
1.1. DEFINIÇÃO .....	11
1.2. TIPOS DE DOR .....	11
1.2.1. Primeira dor (tipo “picada de agulha”).....	11
1.2.2. Segunda dor (“a verdadeira dor”).....	12
1.2.3. Dor “fisiológica” adaptativa ou nociceptiva .....	12
1.2.4. Dor maladaptativa .....	12
1.2.5. Dor aguda .....	12
1.2.6. Dor crónica .....	12
1.2.7. Dor inflamatória .....	13
1.2.8. Dor neuropática.....	13
1.2.9. Dor visceral .....	14
1.2.10. Dor pós-cirúrgica.....	14
1.2.11. Dor referenciada e dor fantasma.....	15
1.2.12. Dor patológica.....	15
1.3. FISIOPATOLOGIA DA DOR.....	15
1.4. PLASTICIDADE DO SISTEMA NERVOSO.....	19
<b>2. AVALIAÇÃO DA DOR .....</b>	<b>20</b>
2.1. PAPEL DO MÉDICO VETERINÁRIO.....	20
2.2. AVALIAÇÃO FISIOLÓGICA .....	23
2.3. AVALIAÇÃO COMPORTAMENTAL .....	25
2.3.1. Individualidade .....	26
2.4. <i>STRESS</i> .....	27
2.5. ESCALAS DE DOR.....	28
<b>3. DOENÇA ONCOLÓGICA .....</b>	<b>30</b>
3.1. BIOLOGIA E PATOGÉNESE DO TUMOR.....	30
3.2. DOR ONCOLÓGICA .....	31
3.2.1. Procedimentos dolorosos.....	34
3.2.2. Patofisiologia da dor oncológica.....	35
3.3. <i>STRESS</i> OXIDATIVO NO CANCRO .....	35
3.4. QUALIDADE DE VIDA DO DOENTE ONCOLÓGICO .....	42
3.4.1. Questionários .....	44
3.4.2. Papel do cuidador – “pessoa significativa” .....	46

<b>4.</b>	<b>MANEIO DA DOR .....</b>	<b>47</b>
4.1.	QUIMIOTERAPIA - FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS .....	48
4.1.1.	Compostos alquilantes .....	48
4.1.1.1.	Ciclofosfamida .....	48
4.1.2.	Compostos anti-microtúbulos – Alcalóides da Vinca .....	49
4.1.2.1.	Vincristina .....	49
4.1.2.2.	Vimblastina .....	49
4.1.3.	Antibióticos antineoplásicos.....	50
4.1.3.1.	Doxorrubicina .....	50
4.1.3.2.	Mitoxantrona .....	50
4.1.4.	Outros.....	50
4.1.4.1.	Compostos platinados.....	50
4.1.5.	Anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) .....	51
4.1.5.1.	Piroxicam.....	51
4.1.6.	Corticoesteróides.....	52
4.1.6.1.	Prednisona ou prednisolona .....	52
4.2.	FÁRMACOS USADOS PARA CONTROLO DA DOR NO DOENTE ONCOLÓGICO .....	52
4.2.1.	Opióides.....	55
4.2.2.	Fármacos esteróides e anti-inflamatórios não esteróides .....	57
4.2.3.	Paracetamol e tramadol .....	58
4.2.4.	Antagonistas do receptor NMDA e moduladores dos canais de sódio e cálcio .....	59
4.2.5.	Fármacos anticonvulsionantes .....	60
4.2.6.	Anti-histamínicos, antidepressivos tricíclicos e inibidores selectivos de recaptação da serotonina .....	60
4.2.7.	Agonistas $\alpha$ -2 .....	61
4.2.8.	Canabinóides .....	62
4.2.9.	Resiniferatoxina e capsaïcina .....	62
4.3.	CUIDADOS PALIATIVOS.....	62
<b>5.</b>	<b>EUTANÁSIA.....</b>	<b>65</b>
<b>6.</b>	<b>NOVAS ESTRATÉGIAS.....</b>	<b>65</b>
6.1.	NUTRIÇÃO E SUPLEMENTOS .....	65
6.2.	MEDICINA DE REABILITAÇÃO FÍSICA E TERAPIAS INTEGRATIVAS .....	66
6.3.	TERAPIA DE INFUSÃO INTRAVENOSA.....	68
6.4.	BLOQUEIOS EPIDURAIS, ESPINHAIS E PERINEURAIS .....	68
<b>CAPÍTULO III – DESENHO EXPERIMENTAL .....</b>		<b>70</b>
<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>70</b>
<b>2.</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>71</b>
2.1.	ANIMAIS.....	71
2.1.1.	Critérios de inclusão .....	71
2.1.2.	Critérios de exclusão.....	71
2.2.	CUIDADORES .....	71
2.3.	QUESTIONÁRIOS.....	72
2.3.1.	Teste piloto: aplicação dos Questionários de Qualidade de Vida .....	72
2.4.	ESCALAS DE AVALIAÇÃO DA DOR .....	73
2.5.	REGISTO DO PESO CORPORAL .....	73
2.6.	COLHEITA E ARMAZENAMENTO DAS AMOSTRAS SANGUÍNEAS .....	73
2.7.	MEDIÇÃO DA GLUCOSE .....	74
2.8.	DETERMINAÇÃO DA ACTIVIDADE DA PON1 .....	74
2.9.	ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS .....	74
<b>3.</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>75</b>
3.1.	CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA .....	75
3.2.	CARACTERIZAÇÃO DOS VALORES DE MEDIÇÃO DA GLICÉMIA NOS DIFERENTES PERÍODOS TEMPORAIS.....	76
3.3.	CARACTERIZAÇÃO DA EVOLUÇÃO DA VARIAÇÃO DO PESO CORPORAL AO LONGO DO TRATAMENTO .....	78

3.4.	VARIAÇÃO DAS PONTUAÇÕES DE DOR OBTIDAS PELA ECDG AO LONGO DO TRATAMENTO .....	79
3.5.	CORRELAÇÃO DA VARIAÇÃO DA PONTUAÇÃO DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA COM A VARIAÇÃO DOS VALORES DA ECDG AO LONGO DO TRATAMENTO .....	79
3.6.	AValiação DA VARIAÇÃO DA ACTIVIDADE DA PON1 EM ANIMAIS SOBREVIVENTES E NÃO SOBREVIVENTES .....	81
3.7.	CORRELAÇÃO ENTRE A VARIAÇÃO DOS NÍVEIS DE ACTIVIDADE DA PON1 COM A VARIAÇÃO DOS VALORES DA PONTUAÇÃO DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA AO LONGO DO TRATAMENTO EM CADA GRUPO DE NEOPLASIAS MALIGNAS.....	81
3.8.	CORRELAÇÃO DOIS A DOIS DA VARIAÇÃO DA PONTUAÇÃO OBTIDA NOS BLOCOS TEMÁTICOS DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA E DA VARIAÇÃO DOS NÍVEIS DE PON1 AO LONGO DO TRATAMENTO.....	83
<b>4.</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>86</b>
4.1.	CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA DOS DOENTES ONCOLÓGICOS .....	86
4.2.	CARACTERIZAÇÃO DA EVOLUÇÃO DA VARIAÇÃO DO PESO CORPORAL AO LONGO DO TRATAMENTO .....	88
4.3.	CARACTERIZAÇÃO DOS VALORES DA GLICÉMIA AO LONGO DO TRATAMENTO .....	89
4.4.	AValiação DA DOR PELA ESCALA COMPOSTA DE DOR DE GLASGOW .....	90
4.4.1.	Correlação da variação da pontuação do questionário de qualidade de vida com a variação dos valores da ECDG ao longo do tratamento .....	90
4.4.2.	Variação das pontuações de dor obtidas pela ECDG ao longo do tratamento .....	91
4.5.	AValiação DA VARIAÇÃO DA ACTIVIDADE DA PON1 EM ANIMAIS SOBREVIVENTES E NÃO SOBREVIVENTES .....	92
4.6.	CORRELAÇÃO ENTRE A VARIAÇÃO DA ACTIVIDADE DA PON1 E A VARIAÇÃO DAS PONTUAÇÕES DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA AO LONGO DE TRATAMENTO EM CADA GRUPO DE NEOPLASIAS MALIGNAS.....	93
4.7.	CORRELAÇÃO DOIS A DOIS DA VARIAÇÃO DA PONTUAÇÃO OBTIDA NOS BLOCOS TEMÁTICOS DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA E DA VARIAÇÃO DOS NÍVEIS DE ACTIVIDADE DA PON1 AO LONGO DO TRATAMENTO.....	93
<b>5.</b>	<b>LIMITAÇÕES DO ESTUDO .....</b>	<b>97</b>
<b>6.</b>	<b>CONCLUSÕES .....</b>	<b>98</b>
	<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>100</b>
	<b>ANEXO I. TRABALHOS CIENTÍFICOS APRESENTADOS.....</b>	<b>134</b>
	<b>ANEXO II - TERMO DE RESPONSABILIDADE E CERTIFICADO DE AUTORIZAÇÃO .....</b>	<b>140</b>
	<b>ANEXO III – QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA APLICADO NO ROYAL VETERINARY COLLEGE ..</b>	<b>142</b>
	<b>ANEXO IV - ÍNDICE DE DOR CRÓNICA DE HELSÍNQUIA .....</b>	<b>144</b>
	<b>ANEXO V - QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA APLICADO NO ESTUDO .....</b>	<b>146</b>
	<b>ANEXO VI – CARACTERIZAÇÃO DETALHADA DA AMOSTRA.....</b>	<b>150</b>

## Índice de figuras

Figura 1: Actuação dos diferentes fármacos no percurso do estímulo doloroso .....	54
---	----

## Índice de gráficos

Gráfico 1: Valores de medição da glicémia nos diferentes períodos temporais .....	77
Gráfico 2 - Evolução da variação do peso corporal ao longo do tratamento .....	79
Gráfico 3 - Variação das pontuações de dor obtidas pela ECDG ao longo do tratamento .....	80
Gráfico 4 - Correlação da variação da pontuação do questionário de QoL com a variação dos valores da ECDG ao longo do tratamento .....	80
Gráfico 5: Curva de sobrevivência em função dos níveis da PON1 .....	82
Gráfico 6: Correlação entre a variação dos níveis de actividade da PON1 com a variação dos valores da pontuação do questionário de QoL ao longo do tratamento em cada grupo de neoplasias malignas.....	83
Gráfico 7: Correlação entre a variação da pontuação obtida nos blocos temáticos entre a “Mobilidade” e o “Sistema cardiovascular e respiratório .....	84
Gráfico 8: Correlação entre a variação da pontuação obtida nos blocos temáticos entre a “Mobilidade” e a “Dor” .....	84
Gráfico 9: Correlação entre a variação da pontuação obtida nos blocos temáticos entre a “Mobilidade” e o “Estado mental” .....	85

Gráfico 10: Correlação entre a variação da pontuação obtida nos blocos temáticos entre a “Mobilidade” e a “Higiene” .....	85
Gráfico 11: Correlação entre a variação da pontuação obtida nos blocos temáticos entre o “Estado Mental” e a “Felicidade” .....	86

### **Índice de tabelas**

Tabela 1: Valores de medição da glicemia nos diferentes períodos temporais .....	76
Tabela 2 - Comparação das médias nos diferentes períodos temporais .....	78

## Índice de siglas e abreviaturas

**ACTH** - Hormona adrenocorticotrófica

**ADH** – Vasopressina (*antidiuretic hormone*)

**ADN** – Ácido desoxirribonucleico

**AIED** - Associação Internacional do Estudo da Dor

**AINEs** – Anti-inflamatórios não esteróides

**AIO** - Amplitude interquartil

**ARN** – Ácido ribonucleico

**ATP** - Adenosina trifosfato

**CBPI** - *Canine Brief Pain Inventory*

**CGRP** - Péptido relacionado com o gene da calcitona (*calcitonin gene-related peptide*)

**COX-2** - Ciclo-oxigenases 2

**CRF**– Factor de libertação de corticotropina (*corticotropin releasing-factor*)

**ECDG** - Escala Composta de Dor de Glasgow

**EDS** - Escala Descritiva Simples

**EGN** - Escala de Graduação Numérica

**EVR** - Escala visual relativa

**Fast-scan** - *Focused assessment with sonography for trauma*

**FMV** – Faculdade de Medicina Veterinária

**GABA** - Ácido γ aminobutírico (*gamma aminobutyric acid*)

**GH** - Hormona do crescimento (*growth hormone*)

**GlyR α3** - Receptor de glicina α3 (*glycine receptor α3*)

**HCPI** - Índice de dor crónica de Helsínquia (*Helsinki Chronic Pain Index*)

**HDL** - Lipoproteínas de elevada densidade (*high density lipoprotein*)

**HE-FMV** – Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária

**HIF-1α** - Factor 1α induzível pela hipóxia (*hypoxia-inducible factor 1-alpha*)

**ILs** – Interleucinas

**LDL** - Lipoproteínas de baixa densidade (*low density lipoprotein*)

**LOAD** - *Liverpool Osteoarthritis in Dogs*

**MIMV** - Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

**MMPs** - Metaloproteinases da matriz (*matrix metalloproteinases*)

**NADPH** - Fostato de dinucleótido de nicotinamida e adenina (*nicotamine adenine dinucleotide phosphate*)

**NGF** - Factor de crescimento do nervo (*nerve growth factor*)

**NMDA** - N-metil-D-aspartato

**NO** – Monóxido de azoto



**Nox** - Óxidos de azoto

**OMS** - Organização Mundial de Saúde

**OVH** - Ovariohisterectomia

**PAAF** – Punção aspirativa por agulha fina

**PAAFs**- Punções aspirativa por agulha fina

**PET** - Tomografia por emissão de positrões (*positron emission tomography*)

**PGs** - Prostaglandinas

**PGE<sub>2</sub>** – Prostanglandina E<sub>2</sub>

**PON1** - Proteína paraoxonase-1

**QoL** – Qualidade de vida (*quality of life*)

**RLO** - Radicais livres de oxigénio

**RLN** - Radicais livres de azoto

**SNA** – Sistema Nervoso Autónomo

**SNAsimp** - Sistema Nervoso Autónomo Simpático

**SNC** – Sistema Nervoso Central

**TAC** - Tomografia axial computadorizada

**TCAs** - Antidepressivos tricíclicos (*tricyclic antidepressants*)

**TEM** - Transição epitélio-mesenquimatosa

**TLC** - *Tender, loving care*

**TNF- α** - Factor de necrose tumoral-α (*tumor necrosis factor- α*)

**TRPV1** – Receptor vanilóide de potencial transitório-1 (*transient receptor potential vanilloid 1*)

**VEGF** – Factor de crescimento vascular endotelial (*vascular endothelial growth factor*)

**VEGFR2** - receptor 2 do factor de crescimento vascular endotelial (*vascular endothelial growth factor receptor 2*)

**VIP** - Péptido intestinal vasoactivo (*vasoactive intestinal peptide*)

**WHO ladder** - *World Health Organization ladder*

**WSAVA** - *The World Small Animal Veterinary Association*



## **Capítulo I – Relatório de actividades desenvolvidas**

### **1. Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade de Lisboa (HE-FMV – ULisboa)**

O estágio curricular do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária (MIMV) da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa (FMV – ULisboa) foi realizado no HE-FMV, sob a orientação do Dr. Gonçalo Vicente, entre 1 de Outubro de 2013 e 1 de Junho de 2014 - excluindo interrupções necessárias - compreendendo assim um período de 6 meses nas áreas de Medicina e Cirurgia de Animais de Companhia e Exóticos.

A carga horária foi atribuída segundo escalas mensais previamente definidas, na qual os estagiários foram distribuídos pelas áreas clínicas de Medicina Interna, Cirurgia, Imagiologia e Internamento. Foi ainda possível acompanhar casos das consultas de especialidade nos serviços de Oncologia, Comportamento Animal, Dermatologia, Reprodução, Cardiologia, Oftalmologia, Neurologia, Animais Exóticos, Ortopedia e Traumatologia e Endocrinologia, assim como foi possível auxiliar no trabalho do Banco de Sangue e assistir os doentes internados na Unidade de Doenças Infecciosas do HE-FMV, cumprindo as regras de segurança pessoal e utilizando o equipamento de protecção individual adequado.

O trabalho da estagiária foi realizado de acordo com turnos rotativos de 8 horas, ocorrendo no período da manhã (das 8h às 16h) ou no período da tarde (das 13h às 21h). No entanto, sempre que necessário a estagiária auxiliou o serviço de Medicina Interna durante o período de fim-de-semana.

Quanto ao trabalho em Internamento, o horário consistia num turno de 24h, normalmente de frequência semanal. A estagiária também auxiliava os alunos de 3º, 4º e 5º do MIMV que se encontravam no Hospital em contexto curricular. Todo o trabalho desenvolvido foi sempre acompanhado de supervisão por parte da equipa hospitalar, desde Professores, Médicos Veterinários, Enfermeiros e Auxiliares.

#### **1.1. Medicina Interna**

Nesta área a estagiária interagiu com uma casuística variada, adoptando um papel activo nas consultas de primeira e segunda opinião, tal como nas consultas de especialidade.

Principalmente nesta área foi possível a exposição a diversos tipos de cuidadores, permitindo a aquisição de competências ao nível da comunicação e da postura mais correcta a adoptar, de forma a tirar o máximo proveito das informações essenciais a

obter destes, para compreender o estímulo iatrotópico e completar a história pregressa.

Assim, a estagiária efectuou desde a recepção do cuidador e do seu animal, à pesagem do animal, registo da anamnese e realização do exame físico. Seguidamente, o médico designado era informado dos principais sinais e após a sua actuação, sempre que possível era feita uma discussão de possíveis diagnósticos diferenciais, dos exames complementares a realizar e do tratamento a instituir.

A estagiária fez a requisição das análises a realizar, assim como, muitas vezes, fez a entrega do material colhido no laboratório responsável pela análise. Noutros casos foi mesmo possível ser a própria a realizar algumas análises, tais como o hemograma, análises bioquímicas, citologias, esfregaços sanguíneos, microhematócrito, medição da glicémia, avaliação da densidade urinária, colheita e coloração de material colhido por zaragatoa, testes de fluoresceína e testes rápidos de diagnóstico. Foram também efectuados alguns procedimentos de preparação e administração de vacinas, desparasitação, corte de unhas, colheita de sangue em veia periférica, cateterização venosa, vacinação, preparação e administração de fármacos, realização de raspagens cutâneas, punções aspirativas por agulha fina (PAAFs), medição da pressão arterial, execução de pensos simples e preparação dos doentes, como por exemplo, a colocação de colar isabelino e a instituição de fluidoterapia.

Nalgumas situações foi possível realizar procedimentos mais invasivos como drenagens de abscessos e otohematomas, realização de pensos simples, toracocenteses e cistocenteses e algaliação de machos e fêmeas.

Nesta área clínica houve ainda contacto com casos de emergência, altura em que a estagiária realizou triagens, auxiliou a equipa hospitalar na assistência ao doente, estabelecendo uma via respiratória e venosa periférica aberta, realizando ventilação assistida, administração de fármacos e instauração de fluidoterapia. Essencialmente foi feita a aprendizagem e prática da reanimação cardiorespiratória.

## **1.2. Cirurgia**

Neste serviço a estagiária acompanhou o trabalho dos cirurgiões, segundo o agendamento prévio. As tarefas iniciavam-se com a avaliação das análises pré-cirúrgicas, recepção do cuidador e do doente, entrega do termo de responsabilidade de anestesia e posterior assinatura e preenchimento pelo cuidador, confirmação do cumprimento do jejum pelo animal, pesagem do animal e comunicação das informações essenciais sobre a cirurgia entre o cuidador e o cirurgião.

No internamento foi preenchida a ficha clínica, definido e preparado o local de recobro e, por vezes, realizada a cateterização venosa do animal.

Já na sala de preparação e sob supervisão do cirurgião, fez-se o cálculo, preparação e administração da pré-medicação anestésica e do indutor anestésico, a intubação endotraqueal, cálculo da taxa de manutenção e colocação do doente a fluídos, e a tricotomia, limpeza e assépsia da área a intervir cirurgicamente.

Durante o acto cirúrgico, a estagiária desempenhou diversas funções em rotação com os seus colegas, nomeadamente circulante, anestesista, ajudante de cirurgião e cirurgião. Por vezes, foi possível realizar alguns procedimentos com supervisão do cirurgião designado, tais como suturas de pele, exérese de nódulos cutâneos, ovariectomia (OVH) de cadelas, orquiectomia de gatos e cães e destarizações.

Terminado o procedimento cirúrgico, a estagiária foi responsável pela condução do animal para o internamento, realizou a monitorização pós-cirúrgica e garantiu que a temperatura corporal do animal, estava normal. Por vezes, entrou ainda em contacto com o cuidador, relatando como correu a cirurgia e o estado geral do animal.

O preenchimento da ficha pós-operatório também foi uma responsabilidade da estagiária sob supervisão do cirurgião, na qual foram indicadas as escolhas terapêuticas, assim como os cuidados a ter com o animal após a cirurgia.

Alguns casos foram ainda seguidos até à sua total recuperação, possibilitando assim uma observação cuidada da cicatrização da zona intervencionada, mudança de pensos, limpeza local da área em questão e remoção de pontos.

### **1.3. Imagiologia**

Na área de Imagiologia incluíram-se os serviços de Radiologia, Ecografia, Endoscopia e a Tomografia axial computadorizada (TAC).

Na Radiologia a estagiária melhorou as suas competências no que toca ao posicionamento do animal nos diferentes planos radiográficos, à colimação do feixe primário e, por vezes, teve a possibilidade de realizar o exame radiológico.

Aquando da realização de TACs, a estagiária ficou responsável pelo encaminhamento do animal para o serviço, calculou o volume e a taxa de administração de fluídos e foi responsável pela colocação do mesmo a fluídos e pela indução anestésica, intubou, e colocou este no posicionamento correcto e realizou a sua monitorização durante o exame e no recobro.

Na Ecografia a estagiária assistiu a diversos exames, que incluíram ecocardiografias em horário específico e nos quais realizou a contenção e posicionamento correcto do animal durante o exame. Neste serviço a estagiária assistiu ainda a diversos procedimentos ecoguiados, nomeadamente cistocenteses e PAAF.

O serviço de endoscopia funcionou, regra geral, em cooperação com a equipa de cirurgia, sendo a estagiária responsável pela maioria das tarefas igualmente desempenhadas no período em que esteve na cirurgia. Durante a endoscopia, a estagiária assumiu o papel de anestesista, realizando uma monitorização atenta do animal.

Em todos os serviços disponíveis e sempre que possível, os clínicos designados discutiram com a estagiária o caso em questão, nomeadamente achados dos exames, diagnóstico e procedimentos a executar nas fases seguintes.

#### **1.4. Internamento**

Neste serviço a estagiária adquiriu fortes competências práticas, desenvolveu a sua autonomia e a capacidade de planeamento e organização, aprendeu como é fundamental o trabalho em equipa e o respeito entre o Médico Veterinário, Enfermeiros e Auxiliares.

Aqui a realização de diversos procedimentos foi uma constante, incluindo cateterização venosa, a preparação e administração de fármacos, medição da pressão arterial e glicémia, colheitas de sangue, algaliação, colheita de urina por algaliação e controlo da sua produção, determinação do microhematócrito, realização de testes rápidos de diagnóstico, limpeza e desinfeção de feridas, realização de pensos, enemas, sessões de fisioterapia e substituição da fluidoterapia.

Os animais eram monitorizados em diversos períodos através de um exame físico minucioso efectuado 3 vezes por dia, na qual foram avaliados e registados os seguintes parâmetros: frequências cardíaca e respiratória, tempo de repleção capilar e avaliação da coloração das mucosas, pulso e temperatura.

A estagiária auxiliou ainda os Enfermeiros e Auxiliares levando os cães doentes a passeios frequentes, realizando cuidados básicos de higiene, como mudanças de camas e limpezas do areão dos gatos, e responsabilizando-se pela alimentação e abeberamento dos internados e acima de tudo garantindo o bem-estar dos animais e a dose certa de *tender, loving care (TLC)*. Já no horário das visitas dos cuidadores, a estagiária ajudou os cuidadores na interacção com os seus animais, prestou esclarecimentos e transmitiu informações dadas pelos clínicos responsáveis.

Também ouviu, atentamente, as passagens de casos entre os clínicos no período da manhã, da tarde e da noite, assim como ela própria transmitiu as informações essenciais de cada caso ao colega do turno seguinte.

Durante o período de internamento, surgiam em contexto curricular (3º, 4º e 5º anos do MIMV) diversos alunos, pelo que a estagiária, sob autorização do clínico presente,

tentou enquadrá-los dentro das tarefas existentes e mostrou-se sempre disponível para ajudar ou esclarecer qualquer dúvida.

Após o clínico responsável pelo internamento terminar de emitir as notas de alta, a estagiária juntamente com os Enfermeiros e Auxiliares, preparou os animais para a entrega aos cuidadores, efectuou essa mesma entrega e da nota de alta, informando-os dos cuidados a ter ou das próximas etapas a seguir.

## **2. Estágios extracurriculares em Inglaterra**

### **2.1. VetsNow Referrals – Swindon**

O primeiro estágio extracurricular foi realizado numa das clínicas “*VetsNow Referrals*”, em Swindon, de 31 de Março a 12 de Abril de 2014, com orientação da Dra. Susana Silva, diplomada em Medicina Interna.

As duas semanas foram repartidas pelo serviço de Medicina Interna e pela Cirurgia. O horário de estágio foi das 8h às 17h30. Diariamente, às 8h toda a equipa reunia-se e os internos faziam uma apresentação dos casos que surgiam no período nocturno, assim como expunham actualizações dos doentes internados. Estas reuniões matinais foram de extrema importância para toda a equipa ficar a par dos doentes, dar um parecer sobre as decisões tomadas e a tomar e para existir um momento de discussão sobre as temáticas presentes.

Durante a semana na Medicina Interna foi possível acompanhar especialistas desta área, medicina felina e neurologia. Nestas áreas, a estagiária efectuou a recepção do cuidador e do seu animal, debateu com o clínico responsável os possíveis diagnósticos diferenciais, os exames complementares a realizar e o tratamento a instituir. Também realizou algumas análises, tais como hemogramas, análises bioquímicas, microhematócritos e a medição da glicémia.

Foi ainda possível efectuar alguns procedimentos, como por exemplo, colheita de sangue na veia jugular, cateterização venosa, preparação e administração de fármacos, execução de pensos simples e preparação dos doentes (como por exemplo, a colocação de colar isabelino e a instituição de fluidoterapia), do seu local de permanência no internamento e respectiva ficha clínica e realização de biópsias durante endoscopias.

Nesta área clínica houve ainda contacto com casos de emergência, altura em que a estagiária auxiliou a equipa hospitalar na assistência ao doente, estabelecendo uma via aberta respiratória e periférica venosa, realizando ventilação assistida, administração de fármacos e instauração de fluidoterapia, assim como aprendeu a

fazer *focused assessment with sonography for trauma (FAST-scan)* - exame ecográfico com pontos chave definidos a realizar nos casos de traumatismo.

Durante a semana na Cirurgia foi acompanhado o trabalho de cirurgiões diplomados, principalmente em casos de ortopedia. No internamento, em conjunto com os internos, foi preenchida a ficha clínica, definido e preparado o local de recobro e, por vezes, realizada a cateterização venosa do animal. Durante o acto cirúrgico, a estagiária desempenhou algumas funções em rotação com os internos, como circulante e anestesista. Terminado o procedimento cirúrgico, a estagiária, em conjunto com o interno designado, foi responsável pela entrega do animal ao local de permanência no internamento, realizou a sua monitorização pós-cirúrgica e garantiu que a sua temperatura corporal estava normal.

Alguns casos de medicina interna e/ou cirurgia necessitaram de exames imagiológicos complementares, pelo que a estagiária assistiu a TACs, ressonâncias magnéticas, endoscopias e ecografias. Posteriormente, e sempre que possível, foi realizada uma discussão das alterações presentes nos exames, com o corpo clínico responsável (internos e médicos veterinários diplomados).

Nos momentos livres do período de estágio foram agendadas e realizadas apresentações pelos diplomados sobre urgências, anemias e diarreias.

Este estágio permitiu um contacto com a medicina veterinária de referência, tendo sido uma mais-valia e uma experiência enriquecedora a nível profissional.

## **2.2. *Queen Mother Hospital for Animals – Royal Veterinary College***

O segundo estágio extracurricular foi realizado com a equipa de Oncologia no *Queen Mother Hospital for Animals – Royal Veterinary College*, em *Hawkshead Campus*, Londres, sob orientação da Dra. Chiara Leo e da Dra. Anneliese Stell, de 14 a 25 de Abril.

Antes do início do estágio foi recomendada à estagiária a leitura e estudo do livro de oncologia “Cancer management in Small Animal practice” (Henry & Higginbotham, 2010) para uma melhor preparação.

A estagiária reunia-se com a equipa de oncologia, às 8h na sala da equipa onde eram iniciados os trabalhos. A equipa discutia os casos agendados para o dia, a sua abordagem e quais os especialistas a seguir cada caso. Seguidamente, a estagiária dirigia-se ao “*Oncology Ward*”, onde os estagiários escreviam o seu nome nos casos a seguir nesse dia e verificavam qual o clínico que iriam acompanhar. Os especialistas cujo trabalho foi acompanhado foram o Dr. Owen Davies, a Dra. Isabelle Desmas, o Dr. Ignacio Rodriguez Piza e a Dra. Sofia Carvalho.



As diferentes abordagens a cada doente permitiram contactar com outros diplomados, como por exemplo os de Imagiologia e observar diversas abordagens, tais como, um tratamento por recurso a quimioterapia intracavitária.

Todas as quintas-feiras por volta das 14h, realizou-se uma reunião na qual os futuros diplomados fizeram uma apresentação, dos casos abordados naquela semana, para toda a equipa e estagiários em visita.

Nos períodos menos ocupados foi esperado dos estagiários que auxiliassem as enfermeiras nos cuidados básicos aos animais, estudassem a bibliografia recomendada, realizassem os questionários de casos ou observassem citologias e anotassem o diagnóstico correspondente, que posteriormente seria discutido e corrigido por algum dos membros da equipa. Foi ainda possível a realização de alguns procedimentos, como cateterização, venopunção, PAAFs, medição de nódulos, citologias; interpretação das análises sanguíneas e discussão sobre o plano terapêutico em função do resultado das mesmas, cálculo das doses de quimioterápicos a usar e aplicação correcta dos equipamentos de protecção individual. A comunicação com os cuidadores foi estimulada durante a recepção dos animais e na sua entrega após o tratamento, na qual foram comunicadas informações relevantes.

Neste estágio foram consolidadas competências, tais como: capacidade de elaborar uma história clínica sucinta, identificar o estímulo iatrogénico, os diagnósticos diferenciais e o plano de diagnóstico e tratamento, aprendizagem dos diferentes tipos de tratamentos oncológicos para cães e gatos e do estadiamento do tumor, familiarização com os principais sinais de malignidade presentes nas citologias, discussão e transmissão das principais informações clínicas dos casos ao clínico responsável.

Este estágio possibilitou a aquisição de novos conhecimentos na área da Oncologia, assim como permitiu à estagiária a partilha de informações importantes para a realização do presente estudo.

### **3. Serviço de Oncologia do HE-FMV**

Terminado o estágio curricular foi ainda realizado um período de acompanhamento do Serviço de Oncologia do HE-FMV de Junho de 2014 a Fevereiro de 2015, sob orientação do Dr. Gonçalo Vicente.

Neste período, a estagiária recrutou a maioria dos casos para este trabalho final e fez o seu acompanhamento do princípio ao fim, além de lhe ter permitido seguir diversos casos não abrangidos neste trabalho.

O contacto com este serviço permitiu à estagiária, actuar de forma correcta e com o devido planeamento, no que toca a doentes oncológicos. Assim, foi possível a realização de alguns procedimentos importantes, como PAAFs, hemogramas e sua posterior interpretação e discussão com o clínico sobre as medidas a adoptar, pesagem dos animais, cálculo das doses dos fármacos a administrar, correcta preparação dos quimioterápicos e, por vezes, a sua administração, instituição da fluidoterapia adequada, cateterização, venopunção, contenção correcta dos animais, medição dos nódulos e preparação dos animais após o tratamento para entrega aos cuidadores.

A interacção com os cuidadores também foi fomentada, desde a comunicação dos cuidados básicos a adoptar durante o tratamento, dos resultados das análises, da duração dos tratamentos e prognóstico e de medidas a aplicar para melhorar o bem-estar e a qualidade de vida (QoL) do animal. Por vezes, alguns casos culminaram com situações de eutanásia na qual a estagiária assistiu o clínico desde a comunicação ao cuidador, até ao procedimento em si.

Este período permitiu à estagiária aumentar os seus conhecimentos no que toca ao leque de tratamentos existentes, medidas de segurança de protecção individual a respeitar, manifestações clínicas dos doentes oncológicos e alterações na sua QoL, assim como o impacto que causa aos cuidadores terem um doente oncológico.

#### **4. Laboratório de Farmacologia**

No laboratório de Farmacologia e Toxicologia da FMV e, de forma a ter uma melhor percepção e compreensão do método de análise da actividade da proteína paraoxonase-1 (PON1), foi feito um acompanhamento do trabalho laboratorial de execução da técnica analítica respectiva, realizado pela aluna Yannique Jacobs, que se encontrava a realizar um estágio na FMV ao abrigo do Programa Erasmus+.

#### **5. Trabalhos Científicos**

Desde 2014 até ao presente ano de 2016, foi possível apresentar o trabalho realizado sob a forma de comunicação em painel e de comunicação oral em diversos eventos, nomeadamente no Congresso da ESVONC 2015, de 28 a 30 de Maio de 2015, sob a forma de 2 comunicações em painel, como co-autora e autora, respectivamente – *“Can serum paraoxonase 1 (PON1) be a prognostic factor in canine oncology?”* e *“Contribution for the Recognition of Cancer Pain in Dogs – possible indicators of life quality and wellbeing”*; no XXIII Congresso da APMVEAC, de 6 a 7 de Junho de 2015, sob a forma de comunicação em painel, como co-autora – *“A paraoxonase sérica 1 (PON1) em doentes oncológicos caninos”*; e como comunicação livre no XII Congresso

do Hospital Veterinário Montenegro 2016 (“Oncologia sem segredos”), de 20 a 21 de Fevereiro de 2016, como autora – “Contribuição para o reconhecimento da dor oncológica em cães – possíveis indicadores de QoL e bem-estar” (Anexo I).



## Capítulo II – Revisão Bibliográfica

### 1. Dor

#### 1.1. Definição

A dor é uma experiência multi-dimensional complexa com componentes sensoriais e afectivas. Segundo a Associação Internacional do Estudo da Dor (AIED), a sua definição é: “a experiência sensorial e emocionalmente desagradável, associada a uma lesão tissular potencial ou real, ou descrita segundo esse cenário” (The World Small Animal Veterinary Association, 2014).

Já o sofrimento, pode ser definido como a síndrome física e emocional que se desenvolve na presença de uma dor grave não controlada (Bonica, 1991).

Os animais podem não ter a capacidade de comunicar a dor que estão a sentir, mas a falta desta nunca deve ser interpretada como a ausência de dor ou a falta de necessidade de manejo da dor (Meintjes, 2012). A capacidade de sentir dor é, universalmente, partilhada por todos os mamíferos (WSAVA, 2014).

A nocicepção é a sensação de dor (Bogduk & Merskey, 1994). Considera-se que esta última tem três componentes chave: a sensorial-discriminatória (temporal, espacial, térmica/mecânica), a afectiva (subjectiva e emocional, que descreve o medo, a tensão e a resposta autonómica associada) e a de avaliação, que descreve a magnitude da dor (ligeira a grave). Sem dúvida que a experiência de dor num animal, é igualmente composta, apesar da nossa tendência para nos focarmos apenas na intensidade da dor (WSAVA, 2014).

#### 1.2. Tipos de dor

A dor pode ser classificada, na forma mais simplificada, em aguda e crónica. A distinção entre ambas não é clara, embora tenha sido estabelecido um intervalo de tempo arbitrário desde o momento em que a dor se instalou – por exemplo, uma dor que perdura por mais de 3 meses pode ser considerada crónica (WSAVA, 2014).

##### 1.2.1. **Dor primária (tipo “picada de agulha”)**

Este tipo corresponde a uma sensação penetrante e aguda que pode, normalmente, ser localizada com precisão e que não dura mais do que o tempo do estímulo causador. A sua sensação é conduzida a velocidade relativamente rápida (~20m/s) por fibras nervosas A delta (A $\delta$ ) parcialmente mielinizadas, originadas em receptores responsivos a estímulos mecânicos e térmicos (Meintjes, 2012).

### **1.2.2. Dor secundária (“ a verdadeira dor”)**

Esta é descrita desde um prurido grave até à agonia ou uma dor do tipo queimadura, sendo incómoda, de maior duração e mediada por substâncias inflamatórias produzidas como resultado de lesões tissulares. A sua sensação é conduzida por fibras C não mielinizadas, a <2m/s e é originada em receptores polimodais que necessitam de um estímulo mais intenso (Meintjes, 2012).

### **1.2.3. Dor “fisiológica” adaptativa ou nociceptiva**

A dor “fisiológica” adaptativa anuncia a presença de um estímulo potencialmente prejudicial e tem, essencialmente, uma função protectora, alertando o organismo para a necessidade de se afastar da sua fonte, além de facilitar a cura (Meintjes, 2012; WSAVA, 2014). Envolve a estimulação nociva de receptores neurais periféricos por lesões, lesões potenciais ou por mediadores inflamatórios (Meintjes, 2012; AAHA/AAFP, 2015).

### **1.2.4. Dor inapropriada**

Esta dor corresponde a um funcionamento incorrecto da transmissão neurológica e não tem um propósito biológico, levando a síndromes crónicas, na qual a dor se torna por, si própria, na doença primária (WSAVA, 2014). Neste caso esta é amplificada e mantida por alterações moleculares, celulares e microanatômicas, assim como pela hipersensibilização periférica e central (AAHA/AAFP, 2015).

### **1.2.5. Dor aguda**

Este tipo está normalmente associada à lesão tissular e tem como propósito vital a alteração comportamental do animal de forma a que a lesão seja evitada ou minimizada, e para otimizar as condições de cura, cessando quando esta é atingida. A dor aguda varia desde branda a moderada, grave e excruciante. É desencadeada por uma doença específica ou uma lesão. Como exemplos de situações que determinam a dor aguda temos: lacerações, procedimentos cirúrgicos eletivos e doenças de início agudo, como por exemplo a pancreatite aguda (WSAVA, 2014).

### **1.2.6. Dor crónica**

Em oposição à dor aguda, a dor crónica persiste além do curso duma doença aguda, não tem uma finalidade biológica e não tem término definido. Em medicina humana, a dor crónica é descrita como a dor que persiste além da cura, uma dor persistente

causada por afecções em que a cura ainda não foi atingida ou uma dor que termina, mas depois reaparece (WSAVA, 2014).

Actualmente, os animais de companhia vivem mais anos e como tal, verifica-se um aumento na incidência de afecções crónicas dolorosas, como a osteoartrite e o cancro, que nos últimos anos têm sido alvo de muito estudo, possibilitando o tratamento dos animais de companhia em alternativa à eutanásia (WSAVA, 2014).

Esta dor causa sofrimento, põe em causa o bem-estar e é de maneio mais difícil que a dor aguda (Stilwell, 2009).

#### **1.2.7. Dor inflamatória**

Este tipo é, normalmente, responsável pela dor aguda pós-cirúrgica, até que a lesão fique curada. Resulta da activação gradual do sistema imunitário em resposta a lesões ou infecções (AAHA/AAFP, 2015). O seu início é rápido e em geral a sua intensidade e duração estão directamente relacionadas com a gravidade e a duração da lesão. Em geral, as mudanças no sistema nociceptivo são reversíveis e a sensibilidade normal do sistema volta a ser restaurada assim que os tecidos saiam. No entanto, no caso de um estímulo nocivo grave ou de um foco de inflamação persistente, a dor irá continuar como acontece no caso de cães com doenças inflamatórias crónicas, por exemplo, artrite, otite, gengivite, dermatite e dor lombar (WSAVA, 2014).

#### **1.2.8. Dor neuropática**

Esta é definida como a dor causada ou iniciada, por uma lesão primária ou por uma disfunção no sistema nervoso periférico ou central. Os nervos lesados “disparam” espontaneamente e desenvolvem um aumento exacerbado da resposta a estímulos inflamatórios considerados inócuos, enquanto ocorrem mudanças no sistema nervoso periférico, medula espinhal e no tronco cerebral (WSAVA, 2014).

No Homem e talvez nos animais, a dor neuropática afecta mais a QoL do doente do que qualquer outro tipo de dor (Grubb, 2010).

As causas deste tipo incluem: lesões ou compressões na medula espinhal, tumores e neurites e pode iniciar-se através de uma dor óssea ou dos tecidos moles (Grubb, 2010; Meintjes, 2012). Existe uma publicação com uma lista de lesões ou doenças distintas que causam ou parecem causar dor neuropática nos doentes de medicina veterinária, e que incluem o traumatismo, a cirurgia, as fraturas pélvicas, a amputação, as lesões lombosagradas, as lesões da medula espinhal, a discoespondilite, a poliradiculoneurite, os tumores do sistema nervoso central, a pancreatite, entre outros (Mathews, 2008).

Qualquer afecção com dor crónica associada pode desenvolver uma componente neuropática subsequente, devido ao bloqueio nociceptivo contínuo e às alterações do sistema nervoso (WSAVA, 2014).

Embora muito comum no Homem, é surpreendente que existam poucas descrições sobre este tipo de dor nos animais. A falta de informação e consciência e do seu reconhecimento em animais pode justificar a ausência de registos desta matéria na área animal (WSAVA, 2014).

Este tipo de dor é difícil de diagnosticar e ainda mais difícil de tratar com eficácia. Normalmente é feito um diagnóstico por exclusão, sendo os sinais comportamentais uma peça chave e, muitas vezes, a única pista para esta dor (Grubb, 2010). Caso se suspeite de dor neuropática deve ser identificada a sua causa. No exame de estado geral devem ser despistados os estados de hiperalgesia ou de alodinia (WSAVA, 2014).

A hiperalgesia é uma resposta prolongada e exagerada a um estímulo nocivo, devido à diminuição do limiar da dor, enquanto a alodinia é uma resposta dolorosa a um estímulo de intensidade baixa, normalmente um estímulo inócuo, como um toque leve na pele ou uma pequena pressão. A hiperalgesia e a alodinia “hipersensibilizam” áreas traumatizadas, prevenindo futuros traumatismos e facilitando a cura e são uma consequência da sensibilização central e periférica (Meintjes, 2012; WSAVA, 2014).

E no caso de se verificarem alterações de sensibilidade excessiva ou de respostas fracas à respectiva analgesia com anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) ou opióides (fracos) deve suspeitar-se de dor neuropática (WSAVA, 2014).

Já a prevenção desta última, embora desafiante, é frequentemente conseguida pela selecção e implementação de um protocolo analgésico correcto (Dworkin *et al.*, 2012; WSAVA, 2014).

#### **1.2.9. Dor visceral**

Este tipo é de difícil localização. Os estímulos associados a esta dor incluem os estímulos mecânicos (estiramento do mesentério ou do tecido capsular das vísceras), isquémia, estímulos químicos e térmicos, alguns tipos de agressões, como as incisões cirúrgicas do intestino (Meintjes, 2012). Esta dor causa respostas fortes do sistema nervoso autónomo (SNA), como aumentos na frequência cardíaca e da pressão arterial (Hobson & Aziz, 2003).

#### **1.2.10. Dor pós-cirúrgica**

A dor persistente após cirurgia mantém-se um problema na medicina humana. O risco de dor pós-cirúrgica persistente nos cães e gatos não foi quantificado, no entanto em



medicina veterinária previne-se aquela pela implementação de protocolos analgésicos pré-cirúrgicos. Nestes casos o médico veterinário deve estar alertado para a possibilidade de aparecimento de dor crónica (WSAVA, 2014).

#### **1.2.11. Dor reflexa e dor fantasma**

A dor reflexa corresponde a uma percepção de dor num local diferente da zona do estímulo doloroso. A dor fantasma refere-se à percepção de sensações relacionadas com um membro ou órgão que já não pertence fisicamente ao corpo. De uma maneira geral, esta dor acontece dada a plasticidade do Sistema Nervoso Central (SNC), ou seja, os neurónios periféricos, da zona correspondente no cérebro, continuam a fazer o reconhecimento do membro/orgão como ainda existente (Bradshaw, Georgiou-Karistianis, Gibson, Giumarra, 2007).

O estudo da dor fantasma propõe diversas teorias explicativas sobre o seu mecanismo, existindo factores centrais e factores periféricos que levam à sua ocorrência. Os centrais consistem em alterações e sensibilização da medula espinhal, reorganização cortical e dissociação córtico-motora sensorial e a hipótese do esquema corporal, neuromatriz e neuroassinatura. Já os periféricos constam do coto e da hiperactividade de neuromas. Na medicina humana encontra-se ainda referido um terceiro mecanismo, o psicogénico (Flor, 2002; Subedi & Grossberg, 2011; Angarita, Villa, Ribero, García & Sieger, 2014).

#### **1.2.12. Dor patológica**

A dor patológica é caracterizada pela hiperalgesia, alodinia e expansão do campo doloroso para lá dos seus limites iniciais, assim como a presença de dor prolongada além do tempo da inflamação ou da cura (AAHA/AAFP, 2015).

### **1.3. Fisiopatologia da dor**

A percepção consciente da dor representa o produto final de um sistema neurológico complexo de informação-processamento, resultando da acção combinada entre vias inibitórias e vias facilitadoras existentes no SNC e periférico (WSAVA, 2014).

O percurso da dor desde o estímulo até à percepção cognitiva pode ser dividido em 5 etapas: 1- Recepção da dor e percurso sensitivo até à medula espinhal; 2- Processamento da dor no corno dorsal da medula espinhal; 3- Via ascendente até ao cérebro; 4- Processamento do estímulo doloroso no cérebro; 5- E a via descendente de analgesia despoletada pelo estímulo doloroso (Meintjes, 2012);

A percepção consciente da dor que resulta de um estímulo nocivo é mediada por um sistema sensitivo de limiar elevado. Os nociceptores representam as extremidades livres dos neurónios sensoriais primários e têm os seus corpos celulares na raiz dorsal e no gânglio trigeminal (WSAVA, 2014). Actuam como transdutores, convertendo um estímulo doloroso físico ou químico num pontencial de acção. Isto faz com que ocorra a abertura de canais iónicos dependentes da voltagem, resultando num influxo de sódio ou cálcio de acordo com um gradiente de difusão, levando à despolarização da membrana plasmática e assim à produção de um potencial de acção (Meintjes, 2012). As fibras primárias aferentes que transportam a informação das extremidades livres dos nervos para a sua localização central consistem em dois tipos, as fibras C não mielinizadas e as fibras A $\delta$  mielinizadas. As fibras C não mielinizadas são activadas por estímulos mecânicos, químicos e térmicos intensos, contribuindo para a sensação dolorosa do tipo “queimadura lenta”. As fibras A $\delta$  conduzem os impulsos mais rapidamente e contribuem para a sensação de “picada rápida” típica da resposta à dor aguda e têm como função principal protectora “lançar um aviso” ao organismo, resultando assim num rápido afastamento do estímulo doloroso. Os atrasos no afastamento do estímulo activam as fibras C, estando a intensidade desta activação dependente da lesão (WSAVA, 2014). Em situações de traumatismo tissular, ocorrem mudanças nas características de alguns nociceptores, nomeadamente nas fibras A beta (A $\beta$ ), normalmente não associadas à nocicepção, que passam a transmitir “informação dolorosa”.

As terminações nervosas especializadas em limiares baixos (de alta sensibilidade) ou receptores (como por exemplo, os de Meissner, Merkel, Pacini e Ruffini) existem na pele, nos músculos e nas articulações, e respondem a estímulos mecânicos inócuos. Estes receptores estão relacionados primariamente com o toque, vibração, pressão, movimento e propriocepção. Após a transdução, a informação é transportada para o sistema nervoso central pelas fibras nervosas A $\beta$ . Estas, normalmente, são responsáveis pela transdução de informação sensitiva inócua (Muir & Gaynor, 2002). Nos locais de lesão tissular ocorre a libertação, para o fluído intersticial, de mediadores inflamatórios como a prostaglandina E<sub>2</sub> (Amaya *et al.*, 2006); a histamina, que é libertada pelos mastócitos e que aumenta a intensidade da dor na periferia, mas apresenta um efeito anti-nociceptivo no cérebro; e o factor de crescimento do nervo (NGF), cuja secreção é induzida por interleucinas (ILs), pelo factor de necrose tumoral-alfa (TNF-  $\alpha$ ) e outras citocinas (Albers, Davis & Mendell, 1999).

Outros mediadores inflamatórios como a substância P e o péptido relacionado com o gene da calcitona (CGRP) são libertados em áreas de inflamação através da secreção efectuada pelas fibras aferentes aquando da estimulação pelos axónios reflexos. Estas

substâncias aumentam a extravasão proteica e, ainda no caso da CGRP, causam vasodilatação. A substância P é também responsável pelo aumento da secreção de histamina nos mastócitos (Bolay & Moskowitz, 2002).

As fibras aferentes primárias transportam informação sensorial das sinapses dos nociceptores para o corno dorsal da medula espinhal (WSAVA, 2014). Os axónios das fibras aferentes nociceptivas entram na matéria cinzenta do corno dorsal, onde realizam sinapses, através dos interneurónios, com outros neurónios ao longo do percurso da dor, permitindo a amplificação ou inibição do impulso da dor (Meintjes, 2012).

Os neurotransmissores e neuromoduladores libertados, no corno dorsal, pelas fibras aferentes da dor primária e outros neurónios incluem o glutamato, a substância P, o CGRP, a galanina, o péptido vasoactivo intestinal, o monóxido de azoto (NO), a adenosina trifosfato (ATP), as prostaglandinas (PGs) e as neurotrofinas. O glutamato e a substância P são por si excitatórios, enquanto a maioria das outras substâncias apenas modifica a excitabilidade da membrana pós-sináptica (Meintjes, 2012).

A matéria cinzenta encontra-se dividida em 3 regiões distintas, o corno dorsal, a zona intermédia e o corno ventral. A matéria cinzenta do corno dorsal contém interneurónios e neurónios ascendentes que recebem, transmitem e projectam informação sensitiva para o cérebro. O corno ventral contém interneurónios e neurónios motores que controlam a função músculo-esquelética. A matéria cinzenta da zona intermédia contém neurónios autonómicos pré-ganglionares que fazem a mediação do controlo visceral e transmitem informação para os centros superiores (Muir & Gaynor, 2002).

A matéria cinzenta da medula espinhal foi dividida em várias camadas (*laminae de Rexed I-X*), estando as fibras aferentes primárias da dor associadas às lâminas I-V, que são na sua maioria associadas ao processamento da dor (Almeida, Roizenblatt & Tuffik, 2004).

Os neurónios aferentes primários da dor ao entrarem no corno dorsal, entram em contacto sináptico com outros tipos, nomeadamente os que originam a via ascendente para o cérebro, os intersegmentares e os de projecção contralateral, interneurónios intra e interlaminares dentro do mesmo segmento e moto-neurónios delta (moto-neurónios  $\delta$ ), que actuam como mediadores eferentes das acções reflexas em resposta ao estímulo doloroso (Meintjes, 2012).

As fibras das células sensitivas “nociceptivas” da medula espinhal projectam-se para vários centros superiores, ambos ipsilaterais e contralaterais aos seus locais de origem, envolvidos na transmissão da dor (WSAVA, 2014). O caminho espinhotálamo-cortical (via espinotalâmica) transmite a dor da lâmina I e das lâminas mais profundas do corno dorsal para o tálamo contralateral, especialmente para a

parte caudal do núcleo ventral medial (Craig, 2003). Em várias espécies animais existe uma distinção entre a via espinotalâmica, como transmissora da dor primária e dos estímulos térmicos e a via espinoreticular como transmissora da dor secundária (verdadeira). As duas vias estão anatomicamente adjacentes uma à outra e podem ser consideradas como uma única unidade, a via espinotalâmica (King, 1987).

A partir do tálamo as vias divergentes projectam-se para o córtex somatosensorial primário (envolvido nos elementos sensoriais discriminantes da dor), o córtex somatosensorial secundário (envolvido no reconhecimento, aprendizagem e memória dos eventos dolorosos), o córtex insular (envolvido nas respostas autonómicas ao estímulo doloroso) e o giro cingulado anterior (envolvido na resposta comportamental da dor, por oposição à percepção da dor) (Schnitzler & Ploner, 2000). Quando ocorre um estímulo nocivo são activados, simultaneamente, vários caminhos entre a “medula espinhal – tronco cerebral – medula espinhal”, possibilitando uma difusão positiva e circuitos de *feedback* negativo, através dos quais a informação do estímulo nocivo pode ser ampliada ou diminuída (caminho inibitório descendente). O córtex cerebral é o local onde ocorre a percepção consciente da dor, onde se exerce controlo “*top-down*” e onde se pode modular a sensação de dor (WSAVA, 2014).

A porção terminal das fibras nervosas sensoriais reconhece e transforma (transdução) vários estímulos em sinais eléctricos (potenciais de acção), que são transportados (transmissão) para o corno dorsal do SNC, onde são imediatamente alterados (modulação) e retransmitidos ( projecção) para o tronco cerebral e para o cérebro. O sinal é depois integrado, reconhecido, identificado (percepção) e transformado (modulação secundária) em experiências apropriadas e de auto-preservação e respostas motoras que têm um efeito protector e que serão lembradas (Muir & Gaynor, 2002).

Por outro lado, o núcleo basal está envolvido na analgesia. Os neurónios dopaminérgicos nociceptivos projectam-se da substância negra para o núcleo basal. Em situações de dor crónica, a dopamina tem um efeito analgésico. Em situações de *stress* crónico há uma produção diminuída de dopamina nos gânglios de base que resulta numa hiperalgesia persistente (Wood, 2003).

Resumindo, os nervos periféricos podem ser vistos como uma extensão do SNC, consistindo em fibras nervosas sensitivas, motoras e autonómicas (Muir & Gaynor, 2002). Assim temos como principais etapas integrantes da experiência da dor a transdução, a transmissão, a modulação, a projecção, a percepção e a modulação secundária, em certos casos.

#### **1.4. Plasticidade do Sistema Nervoso**

O sistema sensitivo nociceptivo é um sistema inerentemente plástico e quando ocorre uma lesão ou inflamação, a região lesada é aumentada, de forma a que tanto o estímulo nocivo, como o normalmente inócuo sejam percebidos como dolorosos. As marcas clínicas de sensibilização são a alodinia e a hiperalgesia.

Já o fenómeno de *Wind up* que é induzido pela estimulação constante (na mesma intensidade) e repetida das fibras C dos neurónios do corno dorsal, durante a qual a resposta destes neurónios aumenta dramaticamente e o tempo de resposta é prolongado após o estímulo ter cessado (Eide, 2000).

Outros mecanismos de intensificação da dor ficam a cargo dos receptores do glutamato (neurotransmissor excitatório) que podem ser agrupados em receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) e não-NMDA. Quando o glutamato se liga aos receptores NMDA a despolarização é acelerada, aumentando a frequência de potenciais de acção causados pelo estímulo doloroso no neurónio pós-sináptico e a intensidade da sensação de dor (Eide, 2000).

A sensibilização periférica é o resultado das alterações do ambiente, que envolve os nociceptores terminais, em resposta a uma lesão tissular ou inflamação. Verifica-se uma libertação de mediadores químicos por parte das células danificadas, que activam directamente os nociceptores ou sensibilizam os nervos terminais. Em concreto, esta sensibilização periférica (amplificação da dor), pela libertação de mediadores químicos, pode ocorrer de 3 formas, seja através da despolarização de terminais sensitivos da dor por activação directa dos canais de iões, seja pela diminuição do limiar que gera os potenciais de acção originários dos nervos aferentes da dor primária devido a fosforilação dos canais de iões e por fim, através da vasodilação e do aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos, resultando em maiores concentrações de leucócitos no local da lesão, aumentando desta forma os mediadores inflamatórios, anteriormente referidos (Meintjes, 2012). Os resultados deste mecanismo levam a alterações de longa duração nas propriedades funcionais dos nociceptores periféricos (WSAVA, 2014).

O traumatismo e a inflamação também podem sensibilizar a transmissão dos nociceptores na medula espinhal, ocorrendo desta forma a sensibilização central. Esta necessita de um período breve, mas intenso, de estimulação dos nociceptores. Como resultado o limiar de resposta dos neurónios centrais diminui, as suas respostas subsequentes sob estimulação são amplificadas e a sua área de actuação aumenta, recrutando fibras aferentes, que outrora se encontravam “adormecidas”, na transmissão nociceptiva (WSAVA, 2014).

Esta plasticidade pode ser reversível como ocorre comumente na dor aguda inflamatória, ou pode ser de longa duração, associando-se a alterações na expressão fenotípica das células nociceptivas e da sua expressão de proteínas associadas ao mecanismo da dor (WSAVA, 2014).

No corno dorsal também existem substâncias com capacidades inibitórias da dor tais como o ácido gama ( $\gamma$ ) amino butírico (GABA), que é um neurotransmissor inibitório produzido pelas células centrais da substância gelatinosa (lâmina II), onde são recebidas várias terminações das fibras C e das fibras A $\delta$  e onde ocorre o maior grau de modulação da dor (Lu & Perl, 2003). O GABA pode actuar ao nível pré-sináptico (nos axónios de neurónios primários) inibindo o influxo de cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) e, consequentemente, a libertação de neurotransmissores, ou na membrana pós-sináptica onde causa uma hiperpolarização (diminuição da sensibilidade) do neurónio pós-sináptico (Woolf & Mannion, 1999).

Já a encefalina é um péptido opióide que actua por redução da libertação dos neurotransmissores, através dos seus efeitos inibitórios nos canais de  $\text{Ca}^{2+}$  voltagem-dependentes dos axónios terminais dos nervos primários aferentes (Li, Wu & Li, 2003). Outros péptidos endógenos opióides (endorfinas, por exemplo) actuam como co-transmissores e são libertados juntamente com neurotransmissores de actuação rápida, tal como o glutamato e que fazem a modulação das acções do transmissor primário. Os receptores dos péptidos opióides (receptores  $\mu$  ( $\mu$ ),  $\delta$  e  $\kappa$  ( $\kappa$ )) fazem a mediação da analgesia (a cargo das endorfinas e encefalinas) e reduzem a ansiedade (Koneru & Rizwan, 2009).

Por fim, a somatostatina tem um efeito inibitório da dor ao nível do corno dorsal, por inibição fásica ou tónica dos receptores vanilóides que estão ligados a canais de iões nos neurónios nociceptivos (Carlton *et al.*, 2004). Já a glicina, ao actuar no receptor de glicina  $\alpha 3$  (GlyR  $\alpha 3$ ), tem um efeito inibitório da substância cinzenta no corno dorsal (Harvey *et al.*, 2004). No entanto, a  $\text{PGE}_2$  inibe os efeitos da glicina nos receptores GlyR  $\alpha 3$ , aumentando a sensação dolorosa (Meintjes, 2012).

## **2. Avaliação da dor**

### **2.1. Papel do Médico Veterinário**

A prevenção e alívio da dor têm ganho cada vez mais importância na medicina veterinária (Short, 2003).

Dentro das suas competências o médico veterinário tem como obrigação moral e ética diminuir o sofrimento animal ao máximo. Esta obrigação começa com uma avaliação da dor a cada contacto com os seus doentes. Apesar dos avanços, no estudo do

reconhecimento e do tratamento da dor, continua a existir um distanciamento entre os dois processos (WSAVA, 2014).

Um grande determinante do sucesso e da satisfação profissional na prática veterinária é a capacidade de dar conta das necessidades dos doentes e dos seus cuidadores, com empatia e compaixão (Iliopoulou, Kitchell & Yuzbasiyan-Gurkan, 2013). Assim sempre que o médico veterinário necessitar de tomar uma decisão, entre as várias abordagens possíveis, deve optar sempre pela que garanta maior incremento na QoL (Casali *et al.*, 1997).

Não existem limitações à ocorrência da dor, nem à competência para o seu diagnóstico. Os únicos factores limitantes são a sensibilização, educação e compromisso de incluir a avaliação da dor a cada exame físico (WSAVA, 2014).

De forma a ser realizado um bom maneio da dor, o médico veterinário deve ter em conta as seguintes premissas: a dor é sentida por todos os animais e na maior parte dos casos pode ser reconhecida e controlada eficazmente; aquela deve ser avaliada em cada consulta do doente; e deve ser feito o tratamento da previsível – a associada à cirurgia é 100% previsível; a avaliação da dor é a chave para determinar o grau e a consequente duração da terapêutica a instituir, mas não deve substituir o tratamento da dor previsível. Há uma extensão da dor pós-cirúrgica para lá das 24 horas e, como tal, o seu maneio preventivo deve ser realizado (WSAVA, 2014).

Especificamente, no caso da dor oncológica, algumas doenças preexistentes podem tornar ainda mais complexa a sua avaliação no doente e a detecção da origem. Desta forma é recomendado que o clínico aponte uma lista de problemas, que inclua o tipo de tumor, cirurgia (s) realizada (s) e fármacos quimioterápicos administrados, mas que também englobe os problemas de saúde do doente que não sejam do foro oncológico. No que toca ao exame físico do doente oncológico com dor, este deve ser realizado com cuidado e atenção, principalmente na zona do tumor, devendo assim ser realizada uma avaliação da possível presença de dor reflexa, da mobilidade, do padrão respiratório e do comportamento e ainda um exame neurológico e musculoesquelético (Looney, 2010).

O maneio eficaz do controlo da dor depende da capacidade do médico veterinário, do enfermeiro e do auxiliar no seu reconhecimento, na sua avaliação e quantificação de forma fidedigna (WSAVA, 2014). De forma a avaliar correctamente esta, o médico veterinário deve ter conhecimentos básicos dos padrões comportamentais das espécies, dos processos fisiológicos da dor e do tratamento da mesma (Lascelles, 2007).

A avaliação da intensidade da dor aguda durante o recobro pós-cirúrgico é muito importante para manter o doente confortável no período de internamento. Apesar

disso, o alívio da dor dita dinâmica durante a mobilização, da respiração profunda e/ou tosse são mais importantes para reduzir os riscos de complicações cardiopulmonares e tromboembolismos após a intervenção (Breivik *et al.*, 2008). Quando um doente recebe alta, os cuidadores devem ser orientados para o reconhecimento da dor e a forma como deve ser tratada (WSAVA, 2014).

No caso da forma crónica, em especial, pode ser necessário investigar e questionar com rigor os cuidadores, para que seja possível registar as alterações comportamentais do seu animal, uma vez que estas podem passar despercebidas. Ao criar um historial deve-se clarificar a localização, intensidade e sinais de dor observados (Breivik *et al.*, 2008). Estas questões devem ser levantadas ao longo do tempo, de forma a que os cuidadores reflectam as suas respostas baseadas em períodos de tempo (meses) (WSAVA, 2014). Da parte do médico veterinário convém que seja realizado o registo de informações relevantes para o historial da dor, detectadas ao exame físico e por testes diagnósticos específicos (Breivik *et al.*, 2008). Os clínicos devem conjugar as informações fomentadas pelos cuidadores com as informações clínicas registadas, de forma a avaliar o estado do doente com precisão e a tomar decisões apropriadas face ao estado da doença (Hamilton, Sarcornrattana, Illiopoulou, Xie & Kitchells, 2012).

Os médicos veterinários estão cada vez mais consciencializados para a utilização de analgésicos nos seus doentes, no entanto, estudos recentes continuam a indicar que ainda há um subtratamento da dor (Johnson & Murrell, 2006).

O desenvolvimento e a progressão dos tratamentos oncológicos, levou ao aparecimento de efeitos adversos, que também aumentam o risco de morbilidade associada e, assim, o oncologista deve balancear a QoL com o prolongamento da mesma (Lynch, Savary-Bataille, Leeuw & Argle, 2010). Alguns cuidadores escolhem prolongar o tempo de vida do seu animal, sem considerarem quão afectada pode ficar a sua QoL. Nesses casos, o médico veterinário deve assumir o papel de advogado do animal e tentar interpretar o que é importante na perspectiva do mesmo (Hewson, 2003; Akashi, 2011).

O cancro é uma doença normalmente associada a indivíduos de idade mais avançada, altura em que a relação entre o animal e o cuidador é geralmente mais forte, assim um desfecho satisfatório para todos os envolvidos encontra-se altamente dependente da boa comunicação entre toda a equipa veterinária e o cuidador, principalmente nos casos em que a morte ou a eutanásia do doente está em questão (AAHA, 2016).

Uma das responsabilidades dos médicos veterinários é prestar apoio aos cuidadores. No entanto, estes não se encontram qualificados como conselheiros do luto e para lidar com as emoções que possam ser expressas durante esse período. Estas



situações podem ser esgotantes, particularmente por se tratar de cenários que ocorrem repetidamente. Ao lidar com clientes em luto é importante não haver um envolvimento total, uma vez que as emoções podem levar a uma redução na concentração e, em última instância, a estados depressivos (North & Bank, 2009).

Hoje em dia os cuidadores preocupam-se em pesquisar o máximo possível sobre as doenças dos seus animais, portanto, o clínico deve adoptar uma postura de mente aberta, ser receptivo, interessado e atento às questões dos cuidadores, fazendo assim a diferença para uma relação de confiança destes com o clínico e a sua equipa. Com uma boa relação, os donos atingem mais facilmente os objectivos realistas do tratamento, a preservação do bem-estar do doente e da sua QoL (Looney, 2010).

O médico veterinário tem a obrigação de manter a saúde em geral do doente, responder a dúvidas do cuidador, fortalecer o laço humano-animal, e na melhor medida do possível, isolar e tratar a dor do animal (Looney, 2010). Acima de tudo deve educar o cuidador sobre as expectativas realistas que envolvem o controlo da dor e transmitir-lhes que a maioria desta nos doentes pode ser controlada (Gaynor, 2008).

Os médicos veterinários estão alerta, têm a preocupação e praticam o manejo e controlo da dor, assim como têm divulgado e partilhado informação para que o conhecimento nesta área avance (Short, 2003).

Em suma, o clínico deve avaliar a dor em todos os doentes independentemente dos motivos da consulta e desenvolver, na prática, procedimentos padrão que previnam o o seu aparecimento, tais como a optimização do peso e a prevenção de doenças, o internamento e a contenção adequada para evitar medo e desconforto e educar a equipa médica sobre a comunicação eficaz e educada com o cliente, as estratégias de prevenção, o reconhecimento e o tratamento desta e as possíveis reacções medicamentosas que podem levar à ocorrência de efeitos adversos (AAHA/AAFP, 2015).

Além de examinar o doente frequentemente, o médico veterinário deve consultar o cuidador regularmente, pelo menos por via telefónica, para garantir uma avaliação precisa da dor (Gaynor, 2008).

O manejo da dor é um desafio muito importante. Uma grande porção da boa prática clínica consiste no alívio da dor, que se está a tornar uma questão importante na profissão médico-veterinária e para os cuidadores dos animais. Aceitar o desafio é uma causa nobre que os médicos veterinários deverão estar à altura (Short, 2003).

## **2.2. Avaliação fisiológica**

Em contraste com os doentes humanos adultos que conseguem descrever a sua dor, os animais comunicam predominantemente a sua percepção da mesma através de

padrões comportamentais e de alterações neurológicas que derivam da activação do sistema nervoso autónomo simpático (SNAsimp) (Short, 1998). A activação do sistema nervoso simpático é um dos principais efeitos provocados pelo *stress*. A activação sensorial do hipotálamo resulta em aumentos graduais do *output* no SNAsimp, resultando em incrementos da frequência cardíaca e da pressão arterial, sudorese, erecção pilosa e dilatação pupilar (Muir & Gaynor, 2002).

Segundo a WSAVA são medições objectivas para o reconhecimento e avaliação da dor aguda em cães a frequência cardíaca, a pressão arterial e o cortisol plasmático e os valores de catecolaminas (WSAVA, 2014).

Assim, devem-se avaliar o sistema nervoso, o aparelho cardíaco e respiratório, as funções endócrinas e metabólicas. As respostas do sistema nervoso incluem as alterações comportamentais ou neurológicas, que podem ser evidenciadas, por exemplo, através de um electroencefalograma. As respostas do aparelho cardíaco incluem alterações na frequência cardíaca, na pressão arterial, no fluxo sanguíneo e na perfusão tissular. As respostas do aparelho respiratório incluem alterações na frequência respiratória, nos padrões respiratórios, no volume de ar e nos gases sanguíneos arteriais (alterações de pH, da saturação de oxigénio e de excessos nos níveis de base). Quanto ao metabolismo surgem alterações como desequilíbrios electrolíticos e nos fluídos, acidose metabólica, e desequilíbrios da glucose/lactato; em diversos tipos de traumatismo são expectáveis aumentos anormais nos níveis de cortisol, de hormona adrenocorticotrófica (ACTH), de epinefrina, de norepinefrina e de dopamina (Short, 1998).

A secreção de cortisol pelo córtex adrenal, de catecolaminas pela medula adrenal e a libertação de norepinefrina pelos nervos pós-ganglionares simpáticos levam a aumentos dos efeitos centrais (Muir & Gaynor, 2002).

A informação sensorial aferente auditiva, visual e somatosensitiva é transmitida ao tálamo ou directamente à amígdala, activando o sistema de eixo hipotálamo-pituitário-adrenocortical. Esta informação aferente estimula a secreção do factor de libertação de corticotropina (CRF) e do péptido intestinal vasoactivo (VIP) que, por sua vez, estimulam a hipófise a libertar ACTH, melanocortina, prolactina, vasopressina, hormona de estimulação da tiróide (TSH) e hormona do crescimento (GH) (Muir & Gaynor, 2002).

Muitos estudos demonstraram que, na ausência de analgesia e de anestesia, as “hormonas do *stress*”, como o cortisol e a ACTH, vão estar elevadas nalguns casos, incluindo em procedimentos electivos simples, enquanto outras, como a insulina e a testosterona estão diminuídas (Short, 2003). Estas alterações conduzem a um estado catabólico, com catabolismo proteico muscular, à mobilização de substratos para

fornecerem energia para a reparação tissular e à retenção de cloreto de sódio (NaCl) e água para manter o volume de fluído e a homeostasia cardíaca (Muir & Gaynor, 2002; Lascelles, 2008).

O sistema imunitário também funciona como um órgão sensorial, distribuído difusamente, que comunica ao cérebro a informação relacionada com lesões. Pode ser activado ou deprimido pelo *stress* e modulado pela dor (quer accidental, quer intencional). A dor crónica leva a aumentos do cortisol, da epinefrina e do glucagon, suprimindo a resposta imunitária celular e humoral, já a dor ligeira a moderada associada a traumatismo tissular extenso activa a resposta imunitária (Muir & Gaynor, 2002).

Estas medições fisiológicas são falíveis, uma vez que se alteram com facilidade devido a estímulos não dolorosos como o *stress*, o medo e a administração de anestésicos e por isso devem ser considerados limitados como biomarcadores da dor, devido à sua falta de especificidade (Short, 2003; WSAVA, 2014). Assim, pode-se afirmar que, a avaliação da dor em cães, é subjectiva e faz-se maioritariamente pela observação de sinais comportamentais, que fornecem informações semi-objectivas no que toca ao grau de dor que o doente experiencia (WSAVA, 2014).

### **2.3. Avaliação comportamental**

Na avaliação e no controlo da dor, nos doentes ditos “não-verbais”, incluindo os animais, são também considerados os sinais comportamentais e a natureza dos estímulos que podem originar esta (WSAVA, 2014).

Quando se avalia a dor num animal deve-se ter em consideração as seguintes situações: se mantém o comportamento normal, se perdeu o seu comportamento normal ou se desenvolveu um comportamento alterado (AAHA/AAFP, 2015).

Normalmente, os doentes toleram sem problema a forma ligeira e não exibem alterações comportamentais, não sendo aplicado nenhum tratamento para o manejo da dor. Os doentes com forma moderada normalmente exibem alterações comportamentais, no apetite, actividade, posicionamento e/ou na postura (Muir & Gaynor, 2002).

Os sinais de dor aguda no cão incluem ansiedade, mudanças na expressão ocular (midríase ou lacrimejar), alterações no apetite, auto-mutilação, mudanças de decúbito ou posição corporal, mudanças de comportamento, vocalização, alteração da reacção ao toque, alteração da interacção com pessoas (indiferença ou agressividade), mobilidade alterada (claudicação ou relutância à mobilidade) e redução do apetite (Short, 1998; WSAVA, 2014). Especificamente, no caso da dor oncológica, a vocalização é um evento tardio como resposta à dor (Page, 2001).

No caso da forma crónica, as alterações comportamentais podem-se instalar gradualmente e serem subtis, de forma a que apenas uma pessoa mais próxima do animal (normalmente o cuidador) consegue fazer a sua detecção (WSAVA, 2014).

Certos padrões comportamentais descritos pelos cuidadores, como o mastigar repetidamente, o morder ou coçar o mesmo local, o choro espontâneo ou uma reacção adversa ao toque numa zona sem aparente lesão podem ser indicadores de dor neuropática (WSAVA, 2014). A história refere, normalmente que os doentes apresentam uma dor intermitente e que podem reagir veementemente a um estímulo não identificável pelo cuidador ou pelo médico veterinário. Estes animais podem não apresentar dor durante a anamnese (Grubb, 2010).

O pilar da avaliação da dor em doentes oncológicos deve assim assentar nos sinais comportamentais (Lascelles, 2003). No entanto, o problema da avaliação desta, pelos comportamentos ditos “espontâneos”, é que muitos factores libertados pelo tumor podem levar a letargia e depressão, pelo que nem sempre as alterações comportamentais correspondem a dor associada. Por exemplo, no caso dos linfomas, os doentes, muitas vezes, apresentam anorexia, mas sem uma componente de dor. Este sintoma neste caso é, possivelmente, devido a outros factores, incluindo substâncias produzidas pelo próprio tumor (Trumpatori & Lascelles, 2010).

### **2.3.1. Individualidade**

A dor é uma experiência individual, tanto em seres humanos como em animais, o que dificulta a percepção de como o indivíduo se sente. Até mesmo o indivíduo mais perspicaz pode não ter noção de sinais subtis de dor, que podem ser ainda mais difíceis de reconhecer em animais estóicos (Fan & de Lorimier, 2005; WSAVA, 2014).

A expressão comportamental da dor é específica e é influenciada pela idade, raça, temperamento individual e pela presença de factores adicionais de *stress*, como o medo e a ansiedade. As doenças muito debilitantes podem reduzir dramaticamente o leque de indicadores comportamentais da dor que o animal normalmente exibiria. Por exemplo, os cães podem não vocalizar ou estarem relutantes à mobilidade para prevenir o agravamento da mesma. Assim, quando se faz a avaliação da dor em cães devem ser considerados uma série de factores, incluindo o tipo, localização anatómica e duração de uma potencial cirurgia, a doença ou extensão da lesão. Uma grande ajuda é ter o conhecimento do comportamento normal do doente, o que nem sempre é possível, pois a presença de estranhos, de outros cães ou mesmo a administração de certos analgésicos ou de outros fármacos podem inibir o repertório comportamental normal do animal (WSAVA, 2014).

## 2.4. Stress

O *stress* é a resposta biológica que o animal exhibe quando a homeostasia é ameaçada. Existem factores de conscientes (como por exemplo, a contenção física ou a dor) e inconscientes (por exemplo, a dor causada pela cirurgia) (Muir & Gaynor, 2002).

O *stress* é um padrão adaptativo de alterações comportamentais, neurais, endócrinas, imunológicas, hematológicas e metabólicas direccionadas para a restauração da homeostasia (Muir & Gaynor, 2002).

Os cães, tal como os outros animais, respondem aos factores de *stress* por exibição de um ou mais mecanismos de defesa biológicos seleccionados para evitar agressões e manter a homeostasia. O *stress* tem, pois, um papel protector ao desviar os recursos biológicos do corpo para lidar com o factor indutor (Muir & Gaynor, 2002).

A dor é uma emoção subjectiva, tanto que até pode ser sentida na ausência de uma estimulação externa obviamente nociva, e que pode ser modificada por experiências comportamentais, como o medo, a memória e o *stress* (WSAVA, 2014).

Em suma, a dor consegue induzir *stress* nos doentes, o que leva a elevações na corticotropina, cortisol, vasopressina (ADH), catecolaminas, aldosterona, renina, angiotensina II e na glucose, juntamente com diminuições na insulina e na testosterona (Muir & Gaynor, 2002).

Mesmo sem um estímulo doloroso, os factores ambientais conseguem produzir um estado de ansiedade ou medo que sensibiliza e amplifica a resposta de *stress* a um estímulo doloroso (Muir & Gaynor, 2002).

O *stress* pode levar a atrasos na cicatrização e pode afectar, adversamente, o sistema cardiopulmonar e gastrointestinal. Estes sistemas já se encontram alterados na presença de neoplasias (Lascelles, 2008). Por isso, é importante minimizar o *stress* para uma melhoria da saúde em geral do doente oncológico (Gaynor, 2008).

Respostas ineficazes ao *stress*, em particular nas situações resultantes de traumatismo, levam a disfunções, incapacidade, doença (resposta inflamatória sistémica), aflição e sofrimento que, em conjunto, originam a “síndrome de doença” que apressa a morte (Muir & Gaynor, 2002).

O *stress* e o bem-estar partilham muitos traços comuns pois ambos os conceitos foram descritos em termos das respostas fisiológicas e comportamentais e estas respostas entrecruzam-se (Passantino, Quartarone, Pediliggeri, Rizzo & Piccione, 2014).

## **2.5. Escalas de Dor**

As escalas da dor constituem algumas das ferramentas ao dispor do médico veterinário para a sua avaliação. Contudo o verdadeiro desafio é medir a componente afectiva da mesma (como é que o cão se sente, por exemplo) (WSAVA, 2014).

O objectivo das escalas da dor é atribuir um valor quantitativo a uma variável específica, adicionar diversas variáveis e comparar o total obtido com algumas avaliações da dor pré-determinadas (Gaynor, 2008).

A natureza da dor torna praticamente impossível as medições objectivas. No entanto, a dor aguda pode ser avaliada com segurança tanto em repouso (importante para o conforto), como durante o movimento (importante em termos de função e para evitar complicações pós-operatórias), recorrendo a instrumentos unidimensionais como a Escala de Graduação Numérica (EGN) e a Escala Visual Relativa (EVR). Ambas as escalas são mais poderosas na detecção de alterações na intensidade da dor do que as escalas compostas (Breivik *et al.*, 2008).

Poucas escalas para avaliação da dor em cães foram completamente validadas. As escalas simples unidimensionais têm sido usadas, nomeadamente a EGN, a EVR e a Escala Descritiva Simples (EDS). Estas escalas requerem que o observador registre um valor subjectivo da intensidade da dor. Quando são aplicadas, a avaliação de quem observa pode ser influenciada por uma série de factores, como a idade, sexo, a saúde pessoal e a experiência clínica, introduzindo-se assim, um certo grau de variabilidade pelo observador o que limita a confiança da escala. No entanto, quando usadas consistentemente, são eficazes como parte dos protocolos de avaliação da dor (WSAVA, 2014).

A EGN e a EVR estão em concordância na avaliação da intensidade da dor e são igualmente sensíveis na avaliação da dor aguda pós-cirúrgica. Estas escalas funcionam melhor na avaliação da dor imediata e são também usadas para avaliar o grau de desconforto que a dor pode causar e o seu impacto em termos funcionais (Breivik *et al.*, 2008).

De entre as três escalas mencionadas, é recomendado o uso da Escala de Graduação Numérica (0 a 10) devido à sua elevada sensibilidade em comparação com a EDS e devido à sua confiança elevada em comparação com a EVR (WSAVA, 2014). Estas escalas medem apenas uma dimensão da experiência dolorosa, nomeadamente a sua intensidade, enquanto as escalas multidimensionais ou compostas também têm em conta as qualidades sensoriais e afectivas da dor (Murrell, Psatha, Scott, Reid & Hellebrekers, 2013).

A avaliação da dor crónica e o seu impacto nas funções físicas, emocionais e sociais exige instrumentos qualitativos multidimensionais e instrumentos relacionados com o impacto da QoL do animal (Breivik *et al.*, 2008).

A limitação das escalas unidimensionais em medir apenas uma dimensão da dor como, por exemplo, a sua intensidade, revelaram-se inadequadas para a medicina veterinária, exigindo a criação de escalas multidimensionais ou compostas que considerem as características sensoriais e afectivas da dor (Muir & Gaynor, 2002; Hansen, 2003; WSAVA, 2014).

As escalas compostas ou multidimensionais incluem a Escala Composta de Dor de Glasgow (ECDG), a Escala da Dor de Melbourne, o Sistema de *Score* da Dor da Associação Francesa Animal de Anestesia e Analgesia (4A – Vet), Escala de Dor Aguda para Cães da Universidade do Estado do Colorado e a Escala de Dor Aguda para Cães da Sociedade Japonesa do estudo da Dor Animal (WSAVA, 2014).

A ECDG foi validada para ser aplicada na avaliação da dor aguda e é usada como uma ferramenta para tomar decisões em conjunto com a opinião clínica (as pontuações podem auxiliar a esclarecer), nomeadamente quanto à necessidade de implementar a analgesia (Costel, Fermanian & Vernot, 1995; Landgraf & Abetz, 1996). Segundo o estudo de Reid, Scott, Nolan, Hughes, Lascelles & Pawson (2015), a média da pontuação da dor no caso dos cães que deveriam receber analgesia foi de 7 (variando num intervalo de 2-13), enquanto nos cães que dispensavam analgesia a pontuação média foi de 3 (variando num intervalo de 0-9). O *status* analgésico dos doentes foi também calculado e para os cães cuja mobilidade pôde ser avaliada, o nível de intervenção analgésica foi considerado a partir de 6/24 ou valores superiores. Ao considerar todas as variáveis, excepto a mobilidade, a pontuação total passou a ser de 20 (ao invés de 24), e o nível para intervenção analgésica foi considerado de 5/20 ou valores superiores. É também considerada, uma escala única, por virtude de ser criada usando princípios psicométricos que estão bem estabelecidos na medicina humana para medições de temáticas complexas e intangíveis, como a inteligência, a dor e a QoL (Coste, Fermanian & Vernot, 1995; Landgraf & Abetz, 1996).

A 4A – Vet pode ser aplicada em cães e gatos, embora ainda não tenha sido validada e não hajam provas de confiança (WSAVA, 2014).

A Escala de Dor Aguda para Cães da Universidade do Estado do Colorado combina características da EGN juntamente com parâmetros comportamentais, ajudando à consciência de certos comportamentos associados à dor (WSAVA, 2014).

A Escala de Dor da Universidade de Melbourne combina dados psicológicos com as respostas comportamentais do animal (WSAVA, 2014).

A Escala de Dor Aguda para Cães da Sociedade Japonesa do estudo da Dor Animal é uma EGN combinada com a observação comportamental (WSAVA, 2014).

Todas as escalas compostas mencionadas incluem uma componente interativa e categorias comportamentais (WSAVA, 2014).

### **3. Doença oncológica**

#### **3.1. Biologia e patogénese do tumor**

A doença oncológica é uma das principais preocupações de saúde nos animais de companhia. Um em cada quatro gatos e cães irão morrer desta afecção ou de doenças relacionadas com este (Dobson, 2010).

O cancro é uma doença genética das células somáticas, porque são necessárias modificações específicas no genoma para uma expressão maligna do fenótipo (Dobson, 2010). Consiste num sistema complexo que resulta em várias anomalias celulares, envolvendo, além da predisposição genética, diversos factores ambientais (Dervisis & Kitchel, 2010). É um processo com múltiplas etapas, sendo definidas pelo menos por três: a iniciação, a promoção e a progressão (Schulte-Hermann, Timmermann-Trosiener, Barthek & Bursch 1990; Ames & Gold, 1992).

Diversas nomenclaturas foram atribuídas aos processos oncológicos, tais como tumor, neoplasia e cancro. Apesar das ligeiras diferenças, estes processos partilham em comum o crescimento e a proliferação descontrolada das células, em detrimento do próprio animal. Já a diferenciação acaba por ser um processo limitado, verificando-se a presença de muitas células “imaturas” (Dobson, 2010).

No caso de uma neoplasia benigna, o aumento do número de células ocorre localmente. Já, no caso de uma neoplasia maligna, ou cancro, as células “anormais” invadem os tecidos adjacentes ou colonizam locais distantes do corpo, através de metástases (Kitchel & Dervisis, 2010).

O controlo do crescimento e da divisão celular é feito por duas classes de genes os proto-oncogenes e os genes de supressão tumoral. Os primeiros ao terem a sua acção exacerbada levam a um crescimento neoplásico, através de uma produção excessiva de factores de crescimento ou de uma estimulação exagerada do ciclo de crescimento celular. Os genes de supressão tumoral têm como função a supressão da proliferação de células geneticamente danificadas. Quando ocorrem mutações, estes genes são inactivados, ocorre uma perda de proteínas supressoras, uma falha na paragem do crescimento celular inapropriado e, assim, as células danificadas têm possibilidade de continuar a sua multiplicação (Dobson, 2010);



Outras classes de genes podem ser alteradas, originando mutações que conduzem à oncogénese. O desenvolvimento do cancro depende não só de uma mutação, mas de várias que se acumulam ao longo do tempo (Hanahan & Weinberg, 2010). De facto, a oncogénese surge como um mecanismo de etapas múltiplas que reflectem as alterações genéticas que, progressivamente, conduzem um tecido normal à malignidade (Verrax *et al.*, 2009).

As células cancerígenas apresentam uma grande heterogeneidade genética. Apesar de existirem mutações clássicas, não existe um genótipo típico das células cancerígenas e cada neoplasia invasiva surge em consequência de uma via genética particular seguida durante a oncogénese (Peinado, Malkhosyan, Velazquez & Perucho, 1992; Kerangueven *et al.*, 1997).

A instabilidade genética permite às células adquirirem seis características comuns na maioria das neoplasias: auto-suficiência em sinais de crescimento, insensibilidade a sinais de anti-crescimento, invasão tissular e metastização, potencial replicativo ilimitado, angiogénese sustentada e a capacidade de escapar à apoptose (Hanahan & Weinberg, 2010).

### **3.2. Dor oncológica**

As causas de dor e sofrimento são variadas, no entanto, o cancro é talvez uma das etiologias mais devastadoras responsável pela génese da dor (Fan & de Lorimier, 2005).

A experiência clínica indica que, 30% das neoplasias, apresentam algum grau de dor (Lascelles, 2003). A dor oncológica tem vários graus de gravidade em função da duração, localização e tipo de tumor e a localização das metástases (Schmidt, Hamamoto, Simone & Wilcox, 2010; WSAVA, 2014). Contudo nem todos os tumores são dolorosos e a dor experienciada varia consideravelmente de indivíduo para indivíduo, mesmo nos que tenham o mesmo tipo histológico de neoplasia (Lascelles, 2003; Schmidt *et al.*, 2010).

Existem diversas causas para este tipo de dor, nomeadamente a inflamação causada pela necrose tumoral e a pressão directa dos tecidos pelo tumor, as várias modalidades terapêuticas, a debilitação crónica que acompanha a neoplasia (síndromes paraneoplásicas) e até mesmo a dor causada por doenças preexistentes no doente oncológico (Caraceni, 1996; WSAVA, 2014). A maioria dos doentes oncológicos sofre sempre algum grau de dor (WSAVA, 2014).

Tipicamente, a dor oncológica começa como uma dor aguda ligeira e depois progride potencialmente para um estado de cronicidade, que pode ir desde um estado ligeiro a

grave. Os clínicos devem tentar intervir precocemente de forma a prevenir a ocorrência de *wind-up* e de uma dor crónica problemática (Gaynor, 2008).

Até prova contrária, a dor oncológica deve ser classificada como inapropriada, com alterações tanto periféricas, como centrais, ao nível do sistema de processamento da mesma (Trumpatori & Lascelles, 2010)

A dor oncológica combina, muitas vezes, características tanto neuropáticas como inflamatórias (WSAVA, 2014). Muitas neoplasias dos tecidos moles apresentam uma componente neuropática devido à compressão ou invasão de componentes nervosas (Gaynor, 2010).

A natureza da multiplicidade dos indutores implica que raramente a dor é puramente neuropática, inflamatória ou visceral. Em vez disso, a oncológica é única por resultar de interações, modulações e da reciprocidade de vários tipos de dor. Acrescenta-se ainda, que as alterações constantes nos estímulos levam a uma reemergência da mesma, a alterações no seu equilíbrio (por exemplo, passar de visceral para neuropática) e implica o uso de associações de fármacos complexas e de intervenções não farmacológicas para o seu tratamento (Urch & Suzuki, 2008).

A dor crónica nos doentes oncológicos inclui a óssea devido a metástases, a reflexa ou distante, a necrose da medula óssea devido aos quimioterápicos, as artrites, a dor dos tecidos moles devido a baixa mobilidade, as neuropatias e pode até mesmo ser resultado de um tratamento analgésico pouco eficaz no pós-cirúrgico (Looney, 2010).

A comunidade médico veterinária está a ficar com uma grande preocupação com os tipos de tumor mais comumente associados a dor e o desconforto físico devido aos avanços na compreensão da fisiologia da mesma (Fan & de Lorimier, 2005).

As barreiras ao controlo eficaz da dor oncológica incluem falta de consciência que muitas neoplasias têm associado um grau de dor significativa, falta de conhecimentos farmacológicos de analgesia e de outras técnicas de alívio desta, incapacidade de avaliar os doentes oncológicos, falta de comunicação com o cuidador e falta de adesão (*compliance*) por parte dos cuidadores no que toca ao envolvimento na avaliação da dor e nos tratamentos e a falta de transposição da responsabilidade da avaliação da dor oncológica para a equipa de enfermagem (Lascelles, 2003).

Alguns tumores, como os linfomas e as leucemias, têm uma baixa incidência de dor na medicina humana. No entanto, mesmo nestes casos, esta pode ser insuportável (WSAVA, 2014).

A incidência e a gravidade da dor dos diversos tipos de tumor não se encontram bem documentadas, sendo a óssea uma excepção. A sua causa frequente é o envolvimento metastático do osso, resultando numa invasão directa do mesmo,

microfraturas, aumento da pressão no endósteo, alterações do periósteo ou inflamação perilesional (WSAVA, 2014).

No caso dos tumores articulares, a extensão da cápsula, a invasão óssea através de tumores articulares primários, ou pelo contrário, no caso de tumores que invadam as articulações, podem ser processos bastante dolorosos (Fan & de Lorimier, 2005).

Os mielomas múltiplos causam, normalmente, lesões osteolíticas (coluna e nos ossos longos) com tendência para fracturar. A dor é mediada directamente pela osteólise, no entanto, a compressão do sistema nervoso (medula espinhal) devido à destruição óssea também pode causar dor (Fan & de Lorimier, 2005). Os tumores orais podem causar destruição óssea e inflamação dos tecidos moles. Os mais comuns no cão são os melanomas, os carcinomas espinocelulares e os fibrossarcomas. Nos gatos, os carcinomas espinocelulares são, de longe, os mais comuns (Fan & de Lorimier, 2005). Os tumores nasais podem causar uma destruição e invasão considerável dos tecidos circundantes, o que leva à dor. Por outro lado, a compressão de estruturas adjacentes como o globo ocular, além de causar desconforto também produz aumentos da pressão intraocular (Fan & de Lorimier, 2005). Os tumores urinários, prostáticos e vaginais causam dor devido à invasão tissular e à inflamação, aos espasmos, à obstrução urinária ou ainda devido à extensão da cápsula renal (Fan & de Lorimier, 2005).

O carcinoma mamário inflamatório é uma das neoplasias mais dolorosas, ocorrendo dor associada em praticamente 100% dos casos. A obstrução linfática também pode ser causadora, assim como a libertação de mediadores inflamatórios pelos leucócitos o que vai exacerbar o desconforto nos tecidos em redor, que não apresentem células neoplásicas (Fan & de Lorimier, 2005).

Os tumores das serosas causam uma dor difusa secundária ao envolvimento das serosas. E a dor pleural causada pode ser muito grave (Fan & de Lorimier, 2005).

Os mastocitomas são, particularmente, dolorosos quando ocorre a desgranulação dos mastócitos e a consequente inflamação peritumoral. Outros tumores da pele, como os carcinomas, ao ulcerarem podem causar dor (Fan & de Lorimier, 2005).

Em medicina humana existem relatos de que os carcinomas pancreáticos são extremamente dolorosos. Provavelmente, o mesmo acontece nas espécies animais (Fan & de Lorimier, 2005).

Os tumores primários hepáticos e esplénicos ou a metastização nestes órgãos podem causar dor visceral considerável devido à distensão da cápsula deste órgão (Fan & de Lorimier, 2005).

Os tumores oculares podem ser primários ou secundários à invasão por tumores orais ou nasais. Apesar dos tumores oculares terem uma apresentação menos dolorosa do

que as situações de inflamação orbitária, dadas as características anatómicas dos animais, existem casos em que há dor associada aquando da abertura da cavidade oral (Fan & de Lorimier, 2005; Boston, 2010).

Os tumores do canal auditivo podem ser muito dolorosos, especialmente, quando há infecção secundária. Os do ouvido médio, apesar de pouco comuns, podem causar muita dor quando ocorre destruição óssea e durante a abertura da cavidade oral (Fan & de Lorimier, 2005). Por fim, os tumores do plexo braquial, embora pouco frequentes, são bastante dolorosos devido à dor neuropática directa que causam (Fan & de Lorimier, 2005).

É importante compreender que, qualquer tipo de tumor, pode causar dor e que a origem da mesma não implica a destruição dos tecidos em redor, como os ossos e os nervos (Fan & de Lorimier, 2005). Além disso, provas recentes sugerem que o mecanismo da dor oncológica inclui contribuições complexas de alterações morfológicas, neuroquímicas e fisiológicas tanto no sistema nervoso central como no periférico (Schmidt *et al.*, 2010).

### **3.2.1. Procedimentos dolorosos**

A dor oncológica aguda ocorre normalmente durante as intervenções de diagnóstico e terapêuticas, incluindo a pós-cirúrgica, a associada às biópsias ou às administrações de citotóxicos e à radiação (Looney, 2010). O espectro de procedimentos cirúrgicos dolorosos estende-se desde biópsias incisionais até cirurgias excisionais agressivas (de Lorimier & Fan, 2010).

Os animais não prevêm os resultados benéficos do tratamento e podem apenas ter uma percepção de ameaça, especialmente durante procedimentos dolorosos, como as injeções ou as colocações de catéteres (Overall, 1997).

A quimioterapia pode originar efeitos secundários dolorosos como a obstipação causada pela vincristina em gatos e a cistite hemorrágica causada pela ciclofosfamida. A extravasão de fármacos vesicantes, incluindo a vincristina e a doxorrubicina, resulta em destruição tissular dolorosa, por vezes, tão grave que pode ser necessário efectuar desbridamentos (de Lorimier & Fan, 2010).

Os cuidadores pensam, normalmente, em amigos ou familiares que passaram por tratamentos rigorosos de quimioterapia, especialmente quando estes experienciaram situações de toxicidade significativa. A toxicidade da quimioterapia nos doentes oncológicos veterinários é, normalmente, modesta nas doses padrão e a maioria dos cuidadores reporta uma experiência positiva no que toca ao tratamento dos seus animais (Bronden, Rutteman, Flagstad & Teske, 2003; Bowles, Robson, Galloway & Walker, 2010). Apesar da ocorrência de efeitos secundários transitórios na

quimioterapia, o prolongamento do tempo de vida do animal é visto como positivo (Kaplan & Villalobos, 2007).

No caso da radioterapia, a dor pode resultar de efeitos secundários iniciais, tais como mucosites (cavidade oral, intestino) e dermatites observadas durante os protocolos curativos (fracções diárias a cada 3-4 semanas) (de Lorimier & Fan, 2010).

### **3.2.2. Fisiopatologia da dor oncológica**

Apesar da etiologia da dor oncológica continuar incerta, os modelos animais desta têm permitido que os investigadores desvendem alguns dos processos neuropatológicos induzidos pela neoplasia que ocorrem na região do crescimento tumoral e no corno dorsal da medula espinhal (Schmidt *et al.*, 2010).

Os sintomas percebidos pelos doentes oncológicos são uma consequência de alterações celulares, tissulares e sistémicas que ocorrem durante a proliferação, invasão e metastização. A resposta do sistema imunitário também tem um papel importante na dor oncológica. As células neoplásicas, tais como as do sistema imunitário, produzem mediadores que afectam outras do “microambiente tumoral”, (Schmidt *et al.*, 2010). Os factores do microambiente tumoral (mediadores) também têm um papel relevante na dor oncológica, existindo provas concretas da sua actividade nociceptiva (Schmidt *et al.*, 2010).

Apesar de algum caminho desbravado, os mecanismos que desencadeiam a dor oncológica ainda se mantêm incógnitos e por isso, constituem um campo merecedor de investigação profunda para garantir, acima de tudo, a QoL ao doente oncológico.

### **3.3. Stress oxidativo nas neoplasias**

O *stress* oxidativo ocorre pela presença de radicais livres de oxigénio (RLO) em excesso, em comparação com a capacidade de tamponamento antioxidante (Adly, 2010). O organismo deve controlar continuamente a presença de pro-oxidantes e antioxidantes, sendo o equilíbrio entre ambos fortemente regulado e extremamente importante para manter as funções vitais celulares e bioquímicas (Shapiro, 1972; Sies, 1985; Hrbac & Kohen, 2000; Jones *et al.*, 2000; Schafer & Buettner, 2001; Kohen, Moor & Oron, 2003).

O fenómeno do *stress* oxidativo é paradoxal, uma vez que é essencial à existência e ao desenvolvimento celular (Droge, 2002). Enquanto o ambiente da célula em repouso é altamente reduzido, vai-se tornando cada vez mais oxidado durante a proliferação e a activação de vias celulares bioquímicas até ocorrer a necrose e apoptose. Nestes estadios finais, a célula torna-se altamente oxidada (Halliwell, 2000). Os RLO e os radicais livres de azoto (RLN) têm um papel crucial na activação génica, no

crescimento celular, na modulação de reacções químicas e funcionam como componentes principais na defesa contra bactérias e vírus proporcionada pelos neutrófilos e como compostos responsáveis pela dilatação dos vasos sanguíneos (Gutteridge, Quinlan & Kovacic, 1998; Engelhardt, 1999; Kaltschmidt, Sparna & Kaltschmidt, 1999; Halliwell, 2000). Também participam no controlo da pressão sanguínea; são mediadores importantes na biossíntese de outras moléculas, como as PGs, exercem funções no desenvolvimento embrionário e funcionam como moléculas sinalizadoras na célula e entre células durante o ciclo de vida (Kuehl & Egan, 1980; Wolan, 2000; Saugstad, 2001; Benhar, Engelberg & Levitzi, 2002).

Várias doenças servem como fontes de produção contínua de RLO. Estão descritas na literatura mais de 200 situações clínicas em que os RLO foram importantes para a iniciação do estado da doença ou que foram produzidas durante o curso da doença. Os RLO e outros radicais estão envolvidos em vários fenómenos biológicos, como as mutações, a oncogénese (como iniciadores e mediadores de diferentes tipos de neoplasias), a inflamação e o envelhecimento (Kohen & Nyska, 2002). As lesões biológicas ocorrem nas situações em que o radical é produzido no local do seu alvo (Samuni, Aronovitch, Godinger, Chevion & Czapki, 1983; Kawanishi, Hiraku, Murata & Oikawa, 2002). Os alvos celulares primários no *stress* oxidativo podem ser proteínas, lípidos e o ácido desoxirribonucleico (ADN), sendo este um dos alvos iniciais de deterioração (Gueteens, 2002). Estes “ataques” podem ser dirigidos directamente às bases do ADN ou indirectamente pelo aumento de iões de cálcio intracelular e podem causar alterações estruturais no mesmo (Rowe, Degtyareva & Doetsch, 2008).

As evidências do envolvimento dos radicais livres no desenrolar de doenças são crescentes. Estes provocam lesões estruturais em todos os tecidos do organismo e contribuem para a instalação da doença através de proteínas reguladoras de genes (Van Wijk, Van Wijk, Wiegand & Ives, 2008). Cada um dos RLO exerce uma influência característica num local biológico particular e desta forma, não podem ser classificadas apenas de acordo com a sua actividade individual, mas sim com o local onde actuam e com os efeitos sinérgicos com outros RLO (Samuni *et al.*, 1983; Kawanishi *et al.*, 2002).

Nos animais saudáveis, os antioxidantes são a defesa primária do corpo contra os RLO impedindo por doação de um electrão aos radicais livres, que estas destruam diversas moléculas biológicas e prevenindo que os estragos propagados pelo *stress* oxidativo se difundam, por interrupção das reacções em cadeia dos radicais livres (Wang, Zhao & Yin, 2008). Este sistema desenvolveu-se aparentemente durante o decorrer da evolução, talvez em resposta às mudanças atmosféricas no que toca à concentração de oxigénio (Kohen & Nyska, 2002). No entanto, este processo de

compensação tem uma capacidade limitada e os seus mecanismos podem ficar saturados e levar a transformações neoplásicas (Kong, Beel & Lillehei, 2000; Pelicano, Carney & Huang, 2004).

As defesas antioxidantes podem ser enzimáticas, como a glutatona ou a catalase, ou não enzimáticas, vitaminas (A, C e E), oligoelementos e polifenóis nos quais as frutas e os vegetais são particularmente ricos (Mataix, Quiles, Huertas, Battino & Mañas, 1998; Blokhina, Virolainen & Fagerstedt, 2003).

A melhor forma de relacionar o *stress* oxidativo e os RLO com diversos eventos biológicos, seria certamente através da detecção directa dos RLO e outros radicais livres, o que no entanto é difícil, pois estas moléculas têm um tempo de vida curto e são altamente reactivas de uma maneira não específica (Kohen & Nyska, 2002; Macotpet *et al.*, 2013). Os danos oxidativos contínuos são normalmente medidos através de produtos secundários incluindo aminoácidos, ácidos nucleicos, enzimas endógenas com propriedades lipídicas e pela peroxidação lipídica (Kohen & Nyska, 2002; McMichael, 2007). A sua detecção através de métodos químicos e imunohistoquímicos é essencial para elucidar os seus mecanismos de actividade exactos e podem permitir o desenvolvimento de estratégias usando antioxidantes para diminuir as doenças associadas ao *stress* oxidativo. Estas estratégias podem permitir atrasos no aparecimento de doenças degenerativas relacionadas com a idade e aumentar a QoL, principalmente nas idades mais avançadas (Kohen & Nyska, 2002).

Em medicina veterinária foram documentadas alterações no equilíbrio oxidante-antioxidante em doenças cardíacas (Freeman, Brown & Rush, 1999; Freeman, Rush, Milbury & Blumberg, 2005), torções gástricas (Walker, Chan, Freeman, Milbury & Blumberg, 2007), linfomas (Vajdovitch *et al.*, 2005) e carcinomas mamários (Szczubial, Kankofer, Lopuszynski, Drabowski & Lipko, 2004). O *stress* oxidativo parece ter um papel na oncogénese, assim como contribui para a morbilidade e mortalidade dos doentes oncológicos em medicina veterinária (Winter *et al.*, 2009).

Nas últimas duas décadas, foi esclarecido o mecanismo através do qual o *stress* oxidativo contínuo pode levar à inflamação crónica e esta por sua vez, pode mediar a maioria das doenças, incluindo o cancro, sugerindo assim, uma relação próxima entre ambos (Reuter, Gupta, Chaturvedi & Aggarwal, 2010). De facto, uma característica importante dos promotores tumorais é a sua capacidade de recrutar células inflamatórias e de estimulá-las para originarem RLO (Shacter, Beeham, Covey, Kohn & Potter, 1988; Frenkel, 1992).

A inflamação crónica foi associada a várias etapas da oncogénese, incluindo a transformação celular, a promoção, a sobrevivência, a proliferação, a invasão, a angiogénese e a metastização (Coussens & Werb, 2002; Mantovani, 2005). De uma

maneira geral, quanto mais tempo a inflamação persistir, maior o risco de cancro (Reuter *et al.*, 2010). Durante a inflamação, os mastócitos e os leucócitos são recrutados para a área lesada, o que leva a uma “explosão respiratória” devido a um aumento da captação de oxigénio, assim como, um aumento na libertação e acumulação de RLO no local da lesão (Coussens & Werb, 2002; Hussain, Hofseth & Harris, 2003). Este ambiente inflamatório/oxidativo sustentado leva a um ciclo vicioso, que pode lesar células epiteliais e do estroma saudáveis e durante períodos de tempo prolongados pode favorecer a oncogénese (Federico, Morgillo, Tuccillo, Ciardello & Loguercio, 2007).

Encontra-se referido que nos cães mais idosos, a maioria dos tumores ocorre devido a um aumento dos radicais livres com a idade (Macotpet *et al.*, 2013). Após o estímulo inflamatório, a iniciação da oncogénese mediada pelos RLO pode ser directa (oxidação, nitração e halogenação do ADN nuclear, ARN e dos lípidos) ou mediado pela via sinalizadora activada pelos RLO (Reuter *et al.*, 2010). O peróxido de hidrogénio ( $H_2O_2$ ) – outro exemplo de RLO – apesar de apresentar uma reactividade menor em comparação com outros RLO, tem um papel importante na oncogénese, uma vez que consegue difundir-se nas mitocôndrias e através da membrana celular provocando lesões celulares variadas (Matés & Sánchez-Jiménez, 2000; Ray & Husain, 2002). O monóxido de azoto também está envolvido na oncogénese (Reuter *et al.*, 2010). Existem ainda RLO, produzidos pela destruição das mitocôndrias, que promovem o desenvolvimento tumoral, possivelmente através da perturbação da via sinalizadora de adaptação à transdução, da responsabilidade das vias controladoras da p62 (Mathew *et al.*, 2009).

Os RLO conseguem promover várias acções que levam ao desenvolvimento e à progressão tumoral (Sosa *et al.*, 2013). No que toca à proliferação celular, o *stress* oxidativo afecta diversas vias bioquímicas que envolvem proteínas sinalizadoras importantes, afectando desta forma as vias sinalizadoras envolvidas na transmissão de informações inter e intracelulares, na garantia de sobrevivência das células tumorais e no estabelecimento do futuro celular (Matsuzawa & Ichijo, 2008; Nguyen, Nioi & Pickett, 2009; Reuter *et al.*, 2010; Wiemer, 2011).

O *stress* oxidativo interage com as três etapas mínimas que definem a oncogénese e contribui para manter a taxa de proliferação das células cancerígenas elevada, além de que a sinalização *redox* regula várias etapas da cascata metastática, como a invasão, a intravasão e a extravasão (Klaunig, 1998; Diers *et al.*, 2010; Sosa *et al.*, 2013). Na etapa da iniciação, os RLO podem causar danos no ADN através da introdução de mutações nos genes. Na etapa da promoção, os RLO podem contribuir para a expressão anormal dos genes, para o bloqueio da comunicação entre as



células e para o aumento da proliferação celular ou diminuição da apoptose da população celular iniciada. Por fim, o *stress* oxidativo também pode participar na etapa de progressão pela adição de mais alterações ao ADN da população celular iniciada (Klaunig, 1998).

Existem diversos processos relacionados com a metastização que afectam o *stress* oxidativo, cujas vias sinalizadoras estão associadas a RLO, nomeadamente a transição epitélio-mesenquimatosa (TEM), que surge como um evento importante que leva à metastização e que consiste num processo biológico, através do qual as células epiteliais sofrem alterações biológicas e químicas que permitem o desenvolvimento de fenótipos mais agressivos (Mani *et al.*, 2008; Sosa *et al.*, 2013).

Os radicais de oxigénio podem aumentar a invasão tumoral e a metastização pelo aumento da taxa de migração das células (Reuter *et al.*, 2010). A investigação tem levado à descoberta de novos mecanismos, através dos quais, o *stress* oxidativo aumenta as propriedades migratórias dos fibroblastos do estroma, que potenciam a disseminação tumoral (Toullec *et al.*, 2010).

Por outro lado, está descrito que quando a expressão das metaloproteinases da matriz (MMPs) está aumentada, nalguns casos através de efeitos oxidativos directos, se verifica uma associação com a invasão e a metastização de células tumorais malignas de diferentes origens histológicas (Westermarck & Kahari, 1999; Mori, Shibamura & Nose, 2004).

A angiogénese resulta na produção tumoral de factores pró-angiogénicos, como o factor de crescimento vascular endotelial (VEGF), que se encontra aumentado na maioria das neoplasias do Homem, quando ocorrem situações de hipóxia, produção de RLO, presença de factores de crescimento e citoquinas (Fei *et al.*, 2009). Os RLO originados por oxidases, como o fostato de dinucleótido de nicotinamida e adenina (NADPH), levam à autofosforilação do receptor 2 do factor de crescimento endotelial vascular (VEGFR2), que promove a indução de factores de transcrição e de genes envolvidos na angiogénese (Sosa *et al.*, 2013).

As células cancerígenas têm taxas de proliferação elevadas, que originam frequentemente situações de hipóxia, caso não se formem vasos novos (Sosa *et al.*, 2013). Nestas células, os óxidos de azoto (Nox) derivados de enzimas de RLO estão envolvidos na indução da subunidade factor 1 $\alpha$  (alfa) induzível pela hipóxia (HIF-1 $\alpha$ ), cujo papel é essencial na resposta celular e sistémica à hipóxia (Skinner *et al.*, 2004; Shi *et al.*, 2005;).

O metabolismo elevado das células cancerígenas está normalmente associado a um aumento dos RLO. Uma das maiores vantagens adaptativas das células cancerígenas é a aquisição de resistência aos indutores do *stress* oxidativo, em

comparação com as células normais. Assim, as células cancerígenas são capazes de regular os RLO directa ou indirectamente (Sosa *et al.*, 2012).

Por outro lado, a sobreexpressão de proteínas oncogénicas e o silenciamento de genes de supressão tumoral podem induzir a senescência através de aumentos dos RLO (Sosa *et al.*, 2010). Desvendar o papel dos oncogenes e dos genes de supressão tumoral que estão implícitos na regulação dos RLO nos doentes oncológicos, promete ser benéfico para o desenvolvimento de terapêuticas bem sucedidas (Sosa *et al.*, 2012).

O parasitismo é notório nas células neoplásicas: os RLO produzidos por estas células são libertados no microambiente do tumor e são detectados pelos fibroblastos adjacentes, iniciando o *stress* oxidativo do estroma, a autofagia e a mitofagia através da activação de factores essenciais à transcrição, como o HIF-1 $\alpha$ , que contribui para a angiogénese (Toullec *et al.*, 2010).

O NADPH é usado pelas células em reacções de biossíntese redutora como prevenção do *stress* oxidativo (Kondoh *et al.*, 2005; Vaughn & Deshmukh, 2008). Estes eventos sugerem que as células cancerígenas têm a capacidade de reprogramar o seu metabolismo para uma adaptação rápida a mudanças genéticas e/ou microambientais (Beckner *et al.*, 2005; Plecita-Hlavata, Lessard, Santorova, Bewersdorf & Jezek, 2008; Rossignol *et al.*, 2004).

Os RLO podem induzir a senescência celular e a morte celular, podendo funcionar em oposição como agentes anti-tumorais. Quer os RLO actuem desta forma ou promovam a sobrevivência das células tumorais, vai depender das células ou dos tecidos, da localização da produção de RLO e da sua concentração individual (Reuter *et al.*, 2010).

Os níveis de RLO podem servir para monitorizar os danos que as células podem suportar. As implicações da regulação dos RLO são altamente significativas nas terapias aplicadas a doentes oncológicos, porque a radioterapia e a quimioterapia comumente usadas influenciam a resposta tumoral através da modulação dos RLO (Sosa *et al.*, 2012). Além disso, a descoberta de novos biomarcadores capazes de prever a resposta clínica a terapias pro-oxidantes é um desafio crucial, pois estas permitirão a personalização dos tratamentos a doentes oncológicos (Sosa *et al.*, 2012). Um potencial biomarcador é a enzima paraoxonase-1 (PON1), que nos *Canis lupus familiaris* se encontra codificada no cromossoma 14, através de 9 exões de comprimento aproximado (NCBI, 2016). A quantidade de PON1 expressa no soro é altamente semelhante tanto no Homem como em cães, quando comparada com outras espécies (Bahar, Ohura, Ogihara & Imai, 2012).

Acredita-se que o papel endógeno primário da PON1 consiste na hidrólise das lactonas, visto esta actividade ter sido conservada durante a evolução e porque aparentemente se tratam do substrato favorito da PON1 para hidrólise (Khersonsky & Tawfik, 2005).

Nos cães, apesar de pouco se saber sobre o polimorfismo da PON1, as diferenças intra-individuais podem ser causadas por diferenças na idade, raça, género, alimentação e/ou estado hígido, etc (Rossi, Giordano, Pezzia, Kjelgaard-Hansen & Paltrinieri, 2013; Céron, Tecles & Tvarijonaviciute, 2014). Contudo, no caso da PON1, não foram encontradas diferenças significativas no que toca a idade e género (Rossi *et al.*, 2013). No entanto, foi estabelecida uma actividade significativa numa raça (Pastor alemão com pouca actividade), muito provavelmente devido a interferência genética (Rossi, Ibba, Meazzi, Giordano, & Paltrinieri, 2013).

Por outro lado, existem diferenças inter-individuais, que terão como causa principal a própria doença em questão. A PON1 tem sido investigada recente e extensivamente em vários cenários, tais como em situações de sépsis, leishmaniose e outras doenças infecciosas e inflamatórias (Tvarijonaviciute *et al.*, 2012a; Rossi *et al.*, 2014; Martinez-Subiela *et al.*, 2014).

Ainda se sabe pouco sobre a fisiologia da PON1 nos mamíferos saudáveis, no entanto, níveis baixos de actividade desempenham um papel importante em doenças no Homem e nos animais, como no caso de doenças hepáticas, renais (Gungor, Kircelli, & Toz, 2013), diabetes mellittus tipo 1 e 2 (Rozenberg, Shiner, Aviram & Hayek, 2008), obesidade (Seres *et al.*, 2010), doenças cardiovasculares, incluindo arteriosclerose (Litvinov, Mahini & Garelnabi, 2012), psoríase (He *et al.*, 2014), síndrome do cólon irritável (Oran *et al.*, 2014), vários distúrbios neurológicos (Menini & Gugliucci, 2014) entre outros. A maioria destas alterações é de natureza oxidativa ou inflamatória, sugerindo assim, que este poderá ser o campo principal da acção fisiológica da PON1.

A PON1 é produzida no fígado e secretada no soro, ligando-se a lipoproteínas de elevada densidade (HDL). São protegidas da oxidação pela PON1, como as lipoproteínas de baixa densidade (LDL), através da promoção da degradação dos peróxidos lipídicos presentes nos ésteres de colesterol e nos fosfolípidos (Mackness, Arrol & Durrington, 1991; Aviram *et al.*, 1998; Mackness, Hine, Liu, Mastorikou & Mackness, 2004). Além destas acções, a PON1 também diminui o *status* oxidativo dos macrófagos, consegue estimular o efluxo de colesterol dos macrófagos e é capaz de reduzir a capacidade oxidativa dos lípidos (Aviram *et al.*, 1999; Rozenberg, Shih & Aviram, 2005; Tavori *et al.*, 2009).

A PON1 faz com que os macrófagos diminuam os níveis de peróxidos e a libertação de superóxidos e aumentem os níveis intracelulares de glutathione reduzida (Rozenberg *et al.*, 2005). Como já referido, o *stress* oxidativo é responsável por muitas doenças, incluindo diversas formas de cancro, associadas a aumentos deste, levando assim, à diminuição da PON1 e originando uma acção combinada entre ambos (Metin *et al.*, 2013). Nos doentes oncológicos humanos sabe-se que existe uma redução na actividade da PON1, incluindo nos casos de cancro colo-rectal (Atay, Kaplan, Evliyaoglu, Ekin & Isikdogan, 2014; Bulboller *et al.*, 2013), pancreático (Vecka *et al.*, 2012), mamário, gástrico (Bobin *et al.*, 2012) e pulmonar (Ahn *et al.*, 2014). A actividade da PON1 provou ainda, ser um bom indicador para o tempo de sobrevivência em geral nos tumores gástricos e mamários que recidivam (Atay *et al.*, 2014; Bobin *et al.*, 2012). No entanto, o papel da PON1 no cancro, é ainda pouco conhecido (Sosa *et al.*, 2013). Dado que a PON1 protege os fosfolípidos da oxidação, mas é inactivada durante os períodos de pressão oxidativa, poderá desempenhar um papel importante no cancro e tornar-se um biomarcador clínico interessante.

Alguns estudos demonstraram que a actividade da PON1 no soro poderá ser um biomarcador potencial para a gravidade da pancreatite no que toca à progressão da doença e ao bem-estar do doente (Tvarijonaviciute *et al.*, 2014).

No caso dos doentes oncológicos caninos há a necessidade de biomarcadores melhores, mais baratos e rápidos para um melhor estadiamento e classificação, assim como para efeitos de prognóstico e resposta à terapêutica (Peroja *et al.*, 2012; Aricò *et al.*, 2014; Rich *et al.*, 2014). De facto, segundo o estudo de Inácio (2015), a PON1 poderá ter um importante valor prognóstico nos doentes oncológicos caninos, nomeadamente nos animais diagnosticados com linfoma.

### **3.4. Qualidade de vida do doente oncológico**

Os médicos marcaram o seu sucesso no tratamento racional do cancro recorrendo a parâmetros empíricos, como o prolongamento da vida (Rollin, 2006). Contudo, o Médico Veterinário deve ter por objectivo garantir o máximo de tempo de vida do animal, mas sem comprometer a qualidade da mesma ou a ligação do animal com o cuidador (North & Banks, 2009).

Um dos objectivos fundamentais do tratamento de doentes oncológicos é manter a sua QoL num nível aceitável, apesar dos efeitos da doença e das intervenções médico veterinárias (Woods, 2010). É cada vez mais amplamente aceite que um tratamento pode ser valorizado se melhorar o bem-estar do doente, mesmo que não cause um impacto significativo noutros resultados usados para quantificar o sucesso do

tratamento oncológico, tais como a progressão da doença e a sobrevivência (Osoba, 2011).

As preocupações sociais com o bem-estar animal têm-se focado no conceito de QoL, o que, no entanto, se revela um grande desafio, pois apenas é possível inferir estados psicológicos nos doentes (Iliopoulou *et al.*, 2013). A definição de QoL não é universal, mas é considerada em geral como um conceito multidimensional que envolve a avaliação subjectiva de factores, que contribuem para o bem-estar (Velikova, Stark & Selby, 1999; Movsas, 2003). Para definir este último são consideradas 5 liberdades essenciais: de fome ou sede, do desconforto físico e térmico, de dor e lesões, do medo e da aflição e a de exibir o comportamento normal (Comissão Europeia, 1998).

O equilíbrio entre as experiências agradáveis (por exemplo, brincar, estimulação mental, contacto físico, etc) e as desagradáveis, (por exemplo, medo, ansiedade, solidão, náusea, etc) determinam a QoL dos animais (Mcmillan, 2000). Esta na oncologia veterinária é, amplamente, descrita como o efeito do cancro e do seu tratamento nas funções do corpo (Lynch *et al.*, 2010). Trata-se de uma medida inerentemente pessoal, subjectiva e emocional, no entanto, têm sido realizados esforços para definir este termo, ou, pelo menos, para o objectivar de forma a guiar as escolhas terapêuticas e determinados *end-points* (Palmer, 2015).

A gestão da QoL do doente oncológico inclui garantir níveis de dor mínimos, actividade funcional durante o tratamento e a minimização dos efeitos secundários. Em particular, nos casos de cancro avançados, muitas vezes o equilíbrio entre o bem-estar do doente e a duração do mesmo tornam-se mutuamente exclusivas (AAHA, 2016). A avaliação da QoL pode facilitar as decisões a tomar ao longo do tratamento e permitir um melhor controlo dos doentes que estejam a fazer quimioterapia (Villalobos & Kaplan, 2007; Yeates & Main, 2009). O próprio espaço temporal definido para realizar esta avaliação é de extrema importância (Hwang, Chang & Kasimis, 2002).

O uso de abordagens específicas para avaliar a QoL pode aumentar as considerações a ter nos aspectos importantes da vida do animal. Em particular as abordagens mais focadas no estado mental encorajam os cuidadores à reflexão e à empatia, permitindo que alterem comportamentos que levam à melhoria do bem-estar do seu animal (Yeates & Main, 2009).

Instruir o cuidador é extremamente importante, daí que na toma de decisão de qualquer tratamento, o médico veterinário deve defender a QoL do animal. Esta defesa deve ser feita quando se cria a relação com o cliente e nunca subitamente aquando do fim do tratamento (Rollin, 2006). Além disso, a avaliação longitudinal do bem-estar pode, não só, ajudar a facilitar certas decisões sobre mudanças no tratamento, mas também servir de “apoio” ao cuidador durante o período difícil de tristeza após a morte

do seu animal, e ainda contribuir para aumentar o conhecimento científico nesta área (Kaplan & Villalobos, 2007; Yeates & Main, 2009).

A avaliação da dor de longa duração e os efeitos do seu tratamento é mais desafiante, tanto em doentes que sofrem com dores de origem não maligna, como nos doentes que sofrem com dor oncológica. A avaliação desta última complica-se devido a uma série de sintomas físicos e mentais tais como a fadiga, a prostração, que afectam a QoL. É de salientar que, a forma como o bem-estar dos doentes com dor crónica é afectado, também está igualmente alterado nos doentes oncológicos terminais (Breivik *et al.*, 2008).

O tratamento da dor crónica deve ser uma prioridade para o Médico Veterinário, dado o impacto negativo que esta tem na QoL e nas principais funções fisiológicas dos animais (De Lorimier & Fan, 2010). O clínico deve sempre perguntar-se: “Qual é o maior interesse do animal?” Dadas as limitações na mentalidade e na consciência animal, será acima de tudo, não sofrer! (Rollin, 2006).

A monitorização da QoL tem diversos benefícios. Para além de melhorar a informação partilhada entre clínicos, ajuda as tomadas de decisão em casos de cancro com prognóstico reservado ou onde os tratamentos são pouco eficazes, providencia informação prognóstica e avalia o impacto de novas terapias em ensaios clínicos (Osoba, 1999; Bottomley, Flechter & Efficace, 2005).

### **3.4.1. Questionários**

No Homem, a dor crónica tem um impacto físico e psicológico, que irá afectar a sua QoL. Em virtude disto, a maioria das ferramentas para avaliação dessa mesma dor consiste em verificar a forma como esta afecta o seu bem-estar (WSAVA, 2014).

Para a avaliação da dor crónica em cães estão descritas poucas ferramentas, as quais se baseiam principalmente nas alterações de comportamento e de estado de espírito, em consequência da dor crónica (WSAVA, 2014).

Para tal avaliação devem ser questionadas alterações relativas à vitalidade e à mobilidade – quão energético, feliz, activo/letárgico, satisfeito e brincalhão o cão está; facilidade em deitar-se, sentar-se, em saltar; tolerância ao exercício; ao comportamento e estado de espírito, incluindo o estado de alerta, a ansiedade e a sociabilidade; aos níveis de aflição (por exemplo, através da vocalização, do comportamento e a reacção à presença de outros cães e pessoas); aos indicadores da dor (por exemplo, através dos indicadores de conforto, da rigidez e da ocorrência de claudicação) (WSAVA, 2014); às interferências da dor nas actividades diárias, perturbações do sono, adaptações à doença (Hwang *et al.*, 2002); e ao funcionamento corporal em geral (por exemplo, através do consumo de água e comida ou das

alterações de peso, ocorrência de vômitos e alterações nas fezes e urina) (Weary, Niel, Flower & Fraser, 2006).

É ainda necessário que haja um inventário completo dos fármacos, nutracêuticos, suplementos, medicamentos herbais e homeopáticos que são utilizados, assim como deve haver registo de todas as cirurgias realizadas, dos problemas preexistentes e quais os quimioterápicos usados (Looney, 2010).

Os Questionários de QoL desenvolvidos e usados em medicina veterinária variam desde escalas simples, aliadas a certas descrições comportamentais, até avaliações amplas e voluntárias. Mesmo os observadores mais ingênuos são capazes de fazer uma avaliação qualitativa do estilo comportamental de um animal, com uma confiança elevada, baseando-se em expressões que reflectam a experiência subjectiva (Wemelsfelder, Hunter, Mendl & Lawrence, 2001). Estes questionários são aplicados essencialmente nos casos de doença degenerativa articular, doença cardíaca, cancro, dor crónica, lesões da medula espinhal, dermatite atópica e até nalguns casos menos específicos (WSAVA, 2014).

Em medicina humana, estes questionários são respondidos pelo próprio doente, no entanto, em medicina veterinária o mesmo não acontece por razões óbvias, pelo que são preenchidos por um observador que conhece bem o doente, normalmente o cuidador. Estes instrumentos permitem a comparação entre a evolução dos indivíduos ao longo do tempo, quanto à resposta ao tratamento e quanto à progressão da doença (Reid, Wiseman-Orr, Scott & Nolan, 2013).

Até ao momento, as ferramentas disponíveis e validadas são: *GUVQuest*, *Canine Brief Pain Inventory (CBPI)*, *Helsinki Chronic Pain Index (HCPI)*, *Texas VAS Instrument*, *Liverpool Osteoarthritis in Dogs* e *JSSAP Canine Chronic Pain Index* (WSAVA, 2014).

O *GUVQuest* é um questionário baseado nas respostas dos cuidadores com uso de princípios psicométricos, de forma a avaliar os impactos da dor crónica na QoL dos cães e encontra-se validado em cães com doença articular crónica e cães com cancro (WSAVA, 2014).

O *CBPI* tem sido utilizado para avaliar a melhoraria nas pontuações de dor de cães com osteoartrite e de cães com osteossarcoma (WSAVA, 2014). Este questionário foi originalmente criado em medicina humana para avaliar a dor oncológica, e é das ferramentas mais usadas nesta área, podendo ser aplicado durante a consulta ou mesmo por via telefónica (Daut, Cleeland & Flanery, 1983). A dor crónica, normalmente, varia a sua intensidade ao longo do dia, daí que este questionário pergunte ao cuidador para classificar a dor do seu animal “no seu máximo”, “mínimo”, “em média” e “neste preciso momento” (Breivik *et al.*, 2008).

O *HCPI* é um questionário igualmente baseado nos cuidadores e tem sido usado em cães com osteoartrite. Este questionário, assim como o *CBPI* têm sido avaliados quanto à validade, confiança e capacidade de resposta. No caso do *CMI* do *Texas A & M* tem sido investigado para efeitos de validação e de confiança. O *Liverpool Osteoarthritis in Dogs ('LOAD')* foi validado em cães com osteoartrite crónica, tendo mostrado uma capacidade de resposta satisfatória. Por fim, o *JSSAP Canine Chronic Pain Index* que também se baseia nos cuidadores e tem sido aplicado na avaliação da dor crónica em cães com osteoartrite (WSAVA, 2014).

A avaliação da QoL através de questionários tem-se tornado uma etapa rotineira nos estudos oncológicos e está a ganhar importância de forma firme, como um critério de avaliação no que toca a tomadas de decisões (Holzner, 2001).

Estes questionários não substituem a avaliação clínica, no entanto representam outra forma de avaliação do doente no que toca a condições crónicas dolorosas. Estes instrumentos apresentam tanto uma função discriminativa como uma função de avaliação pois permitem identificar uma pontuação absoluta de QoL num período de tempo particular, assim como apontam as alterações que ocorram como sinal de progressão da doença ou reacção ao tratamento (Trumpatori & Lascelles, 2010).

### **3.4.2. Papel do cuidador – “pessoa significativa”**

O manejo da dor na prática clínica é um esforço de equipa, sendo o cuidador parte integrante dessa equipa (AAHA/AAFP, 2015).

Idealmente, o médico veterinário deve ter conhecimento do comportamento normal individual de cada doente, mas como na maioria dos casos não é possível, a melhor pessoa para avaliar o animal nesse sentido, será por isso o cuidador. O clínico deve trabalhar em sintonia com este último para avaliar tanto os níveis de dor presentes na avaliação inicial como durante as reavaliações que ocorram ao longo do tratamento (Lascelles, 2008).

Numa primeira abordagem, o cuidador deve ter o papel activo ajudando a definir qual a QoL do seu animal (Rollin, 2006). Os cuidadores serão os primeiros a identificar algo que não está bem, como a ocorrência de alguns comportamentos anormais, sendo pois os pilares para a avaliação da dor crónica nos cães (De Lorimier & Fan, 2010; WSAVA, 2014). Na fase inicial de qualquer tipo de tratamento oncológico, uma sugestão possível é a criação de uma lista o mais extenso possível, feita pelo cuidador, onde este indica o que faz o seu animal feliz e infeliz, e como reconhece esses sinais. Assim, no caso de falha de tratamento, o médico veterinário pode expôr ao dono esta lista, ajudá-lo a relembrar a QoL que o mesmo definiu na fase inicial e garantir a sua objectividade (que deve colocar o seu animal em primeiro lugar e não os



seus “desejos”) (Rollin, 2006). O compromisso dos cuidadores neste processo ajuda a determinar os factores que agravam e aliviam a dor, devendo pesar os custos e riscos do tratamento *versus* os benefícios do mesmo (Gaynor, 2008; Iliopoulou *et al.*, 2013).

No caso de tomadas de decisões tanto em crianças como nos animais, os pais assim como os cuidadores são os árbitros finais nas mudanças a aplicar nas várias modalidades de tratamento. No entanto, no caso dos animais de companhia é oferecido aos cuidadores um leque de tratamentos oncológicos menores, devido a limitações práticas (Iliopoulou *et al.*, 2013).

Apesar de algumas neoplasias ainda não serem tratadas eficazmente, muitos donos querem um controlo paliativo da dor para os seus animais, de forma a manterem uma boa QoL (Muir & Gaynor, 2002).

Uma das componentes do sucesso nos tratamentos veterinários depende da capacidade do clínico na interpretação das preocupações do cuidador face ao quadro que o seu animal apresenta (Coe, Adams & Bonnet, 2008). Alguns cuidadores são muito perspicazes no que toca ao bem-estar do seu animal, enquanto outros cuidadores podem reflectir as suas emoções na interpretação da gravidade da condição clínica do seu animal (Wojciechowska *et al.*, 2005a, b).

A gestão do doente oncológico pode ser, ao mesmo tempo, extremamente recompensadora como extremamente triste. Muitos doentes podem ser curados, outros não. Mas o laço que se estabelece entre o médico veterinário e o cuidador durante os meses e anos de tratamento é sem dúvida algo especial (North & Banks, 2009).

#### **4. Maneio da dor**

Os métodos de controlo da dor oncológica podem ser divididos em 3 categorias principais. Em primeiro lugar, a terapêutica é dirigida para a eliminação/controlo da causa principal através de quimioterapia, cirurgia e/ou radiação. De seguida, a abordagem utilizada pretende alterar a transdução, transmissão, percepção e sensação individual da dor. Este é o chamado “tratamento verdadeiro” e inclui modalidades farmacológicas, não farmacológicas e até mesmo modalidades integrativas. Por último, e talvez a categoria mais importante, temos o conjunto de intervenções com o intuito de diminuir a componente de sofrimento associada à dor, atingindo assim, um cuidado global da saúde do doente; esta última categoria é o dogma básico dos cuidados paliativos (Looney, 2010).

#### **4.1. Quimioterapia - Fármacos antineoplásicos**

A melhor forma de aliviar a dor oncológica, quando possível, é através da eliminação/controlo do crescimento do tumor. Contudo, nas neoplasias resistentes, refractárias, recorrentes ou terminais, só a terapia convencional analgésica poderá beneficiar, verdadeiramente, o doente (Henry & Higginbotham, 2010).

Em medicina veterinária, a quimioterapia é uma modalidade comum. Independentemente do seu uso isolado ou como complemento à realização de extirpação cirúrgica ou à radioterapia, estão a surgir constantemente novos protocolos terapêuticos. De forma a realizar a quimioterapia com sucesso, o Médico Veterinário deve ter presente as regras básicas de utilização, os efeitos secundários mais frequentes e a forma correcta de administrar os fármacos (Lana & Dobson, 2010).

A quimioterapia encontra-se indicada para tumores quimiosensíveis, como tratamento de 1ª linha nos tumores hematopoiéticos (por exemplo, o linfoma) e como adjuvante nos tumores altamente metastáticos (por exemplo, o osteossarcoma e o hemangiossarcoma ) (Lana & Dobson, 2010).

Os quimioterápicos causam a destruição celular numa fase do ciclo celular quer de forma específica, quer inespecífica (Lana & Dobson, 2010). Estes compostos podem lesar o ADN e prevenir a replicação celular e/ou induzir a apoptose, ou podem actuar durante uma fase específica do ciclo celular, como por exemplo a mitose, e impedir que esse processo se complete (Lana & Dobson, 2010).

Seguidamente, são apresentados os fármacos que fazem parte dos protocolos de quimioterapia utilizados nos doentes que integraram o estudo agora apresentado.

##### **4.1.1. Compostos alquilantes**

Os alquilantes actuam promovendo a ligação cruzada com o ADN após inserção de um grupo alquil e são considerados não específicos em relação ao ciclo celular. Existem diversas classes de compostos alquilantes, incluindo as mostardas de azoto (ciclofosfamida, clorambucilo) e as nitrosoureas (Lana & Dobson, 2010).

###### **4.1.1.1. Ciclofosfamida**

A ciclofosfamida encontra-se disponível para administração parentérica e oral (comprimidos). Esta substância deve ser metabolizada no fígado para ser farmacologicamente activa. Já a excreção ocorre, maioritariamente, por via renal (Lana & Dobson, 2010).

Quanto à toxicidade, pode provocar neutropénia, trombocitopénia, efeitos secundários gastrointestinais e alopecia. Pode ainda originar cistites hemorrágicas estéreis, e nestas circunstâncias, a administração do fármaco deve ser suspensa (Lana & Dobson, 2010; AAHA, 2016).

#### **4.1.2. Compostos anti-microtúbulos – Alcalóides da Vinca**

Os alcalóides da vinca são derivados da mirra. Estes compostos unem-se aos microtúbulos e impedem a formação e a função normal do fuso acromático, impedindo assim, que a divisão celular ocorra. Estes fármacos são específicos do ciclo celular, actuando na fase M (Dobson, Hohenhaus & Peaston, 2008; Lana & Dobson, 2010; AAHA, 2016).

##### **4.1.2.1. Vincristina**

A vincristina encontra-se disponível para administração parentérica. A excreção ocorre nas fezes numa forma não activa. A disfunção hepática grave promove a diminuição do metabolismo e o aumento da toxicidade da molécula (Lana & Dobson, 2010).

Os sinais de toxicidade são alopecia, obstipação, neuropatia periférica (raro) e, eventualmente necrose tissular quando se verifica extravasão. A mielossupressão é considerada mínima e ocorre, normalmente, quando a vincristina é combinada com outros compostos (Lana & Dobson, 2010; AAHA, 2016).

Este fármaco é usado nos protocolos combinados com vários fármacos aplicados aos casos de linfoma e também nos doentes com sarcomas e mastocitomas (Lana & Dobson, 2010).

A vincristina consegue curar 90% dos tumores venéreos transmissíveis e ajuda a libertação prematura das plaquetas pelos megacariócitos, auxiliando nas situações de trombocitopénia (Lana & Dobson, 2010).

##### **4.1.2.2. Vimblastina**

A vimblastina também se encontra disponível para administração parentérica. A sua metabolização é hepática e a excreção ocorre na biliar. A presença de disfunção hepática significativa pode levar a aumento da toxicidade (Lana & Dobson, 2010).

A vimblastina causa mielossupressão, alopecia, toxicidade gastrointestinal ligeira e é um vesicante que causa reacção tissular se administrado perivascularmente. A neurotoxicidade também é reportada, no entanto, é mais ligeira e menos comum do que acontece com a vincristina. É, essencialmente, usada em doentes com mastocitomas, linfomas e tumores venéreos transmissíveis (Lana & Dobson, 2010; AAHA, 2016).

### **4.1.3. Antibióticos antineoplásicos**

Os antibióticos antineoplásicos formam complexos estáveis e intercalam-se com o ADN, prevenindo a sua síntese, assim como a de ARN. Este tipo de fármacos não é específico do ciclo celular (Lana & Dobson, 2010; AAHA, 2016).

#### **4.1.3.1. Doxorrubicina**

A doxorrubicina está disponível para administração parentérica. Esta antraciclina tem diversos mecanismos de acção pois intercala-se com o ADN, promove a formação de radicais livres e inibe as topoisomerasas necessárias para a replicação do ADN (Lana & Dobson, 2010; AAHA, 2016). Apesar de não ser específica do ciclo celular, é mais activa na fase S (Dobson *et al.*, 2008).

Quanto à toxicidade, causa mielosupressão, toxicidade gastrointestinal (particularmente colites hemorrágicas), reacções alérgicas, reacções tissulares se administrada perivascularmente e cardiotoxicidade cumulativa única. A toxicidade renal também é reportada (especialmente em gatos) e crê-se que resulta dos efeitos cumulativos (Lana & Dobson, 2010; AAHA, 2016).

Este composto tem uma actividade tumoral diversa, podendo actuar no tratamento de diversos tumores como linfomas, osteossarcomas, hemangiossarcomas e adenocarcinomas mamários (Lana & Dobson, 2010).

#### **4.1.3.2. Mitoxantrona**

A mitoxantrona está disponível para administração parentérica. Trata-se de um antibiótico antineoplásico sintético, cujo mecanismo de acção resulta na inibição das topoisomerasas II (Lana & Dobson, 2010).

As situações de mielosupressão ocorrem quando é atingida a dose limite de toxicidade. A do sistema gastrointestinal pode ocorrer e é, normalmente ligeira, assim como alopecia e irritação ligeira dos tecidos se ocorrer extravasão. A cardiotoxicidade e as reacções alérgicas não são comuns (Lana & Dobson, 2010; AAHA, 2016).

A mitoxantrona encontra-se indicada como fármaco de resgate nos linfomas, ou como substituto da doxorrubicina, nos carcinomas das células de transição e nos espinocelulares (Lana & Dobson, 2010; AAHA, 2016).

### **4.1.4. Outros**

#### **4.1.4.1. Compostos platinados**

A cisplatina encontra-se disponível para administração parentérica. É um metal pesado que se liga ao ADN, causando inter e intra ligações cruzadas, prevenindo a síntese proteica (Lana & Dobson, 2010; AAHA, 2016).

Este fármaco é excretado pelos rins, sendo a nefrotoxicidade o motivo para a promoção da diurese durante a administração. A toxicidade gastrointestinal manifestada através de emese aguda é comum. Também pode ocorrer mielosupressão com neutropénia e trombocitopénia e alopecia (Lana & Dobson, 2010; AAHA, 2016).

A cisplatina demonstrou ser eficaz nos doentes com osteossarcoma, carcinoma espinocelular, mesotelioma, tumores da bexiga e outros carcinomas (Lana & Dobson, 2010; AAHA, 2016).

A carboplatina também se encontra disponível para administração parentérica. É um metal pesado que funciona tal como a cisplatina, por ligação às cadeias de ADN. A sua excreção é também renal (Lana & Dobson, 2010).

Em termos de toxicidade, a carboplatina não é tão nefrotóxica quanto a cisplatina e a promoção da diurese não é necessária. Sendo excretada a nível renal, deve-se ter atenção aos doentes com comprometimento renal. A mielosupressão é comum, já a toxicidade gastrointestinal é possível, mas sem emese aguda (Lana & Dobson, 2010; AAHA, 2016).

A carboplatina tem sido usada com sucesso nos casos de osteossarcoma e o seu espectro de acção é semelhante ao da cisplatina (Lana & Dobson, 2010; AAHA, 2016).

#### **4.1.5. Anti-inflamatórios não esteróides (AINEs)**

##### **4.1.5.1. Piroxicam**

O piroxicam encontra-se disponível na forma de cápsulas, para administração oral. Este composto é um anti-inflamatório não esteróide que, para além, dos efeitos anti-inflamatórios, também apresenta efeitos anti-neoplásicos possivelmente através da inibição das ciclo-oxigenases 2 (COX-2) (Lana & Dobson, 2010). As prostaglandinas, produtos enzimáticos finais das COX-2, em particular a PGE<sub>2</sub>, são modificadores biológicos que afectam, significativamente, a proliferação celular e o crescimento tumoral. Os níveis elevados de PGE<sub>2</sub> estimulam o crescimento de certas linhas celulares cancerígenas enquanto a inibição da síntese das prostaglandinas através do piroxicam pode causar supressão celular (Earnest, Hixson & Alberts, 1992).

Estudos realizados em medicina humana demonstraram que as COX-2 actuam como um indutor potente da angiogénese. No entanto, é importante referir que enquanto as COX-2 têm os seus efeitos pró-angiogénicos bem definidos, a actividade protectora dos inibidores das COX-2 contra o cancro, derivada da supressão tumoral associada à angiogénese não se encontra quantificada (Monnier, Zaric & Rüegg, 2005).

Os efeitos tóxicos são semelhantes aos dos outros AINEs. É possível o aparecimento de úlceras (toxicidade gastrointestinal), assim como sinais de toxicidade renal. Os

protectores gástricos podem ser administrados em conjunto com este composto, mas normalmente é necessário fazê-lo rotineiramente em cães (Lana & Dobson, 2010). Por isto, a combinação do piroxicam com outros fármacos que possam causar úlceras ou que apresentem toxicidade renal deve ser evitada (Lana & Dobson, 2010).

O piroxicam é usado nos casos de carcinomas da bexiga, carcinomas espinocelulares e como anti-inflamatório para o manejo da dor (Lana & Dobson, 2010). Num estudo realizado em cães com carcinoma das células de transição da bexiga, os protocolos combinados mostraram que, o piroxicam ajudou a aumentar as taxas de remissão de 20% para 70%, quando usado em conjunto com a cisplatina e de 10% para 40% quando combinado com a carboplatina. Apesar dos resultados deste estudo fornecerem provas de que os fármacos inibidores das ciclooxigenases podem ser usados para aumentarem a eficácia dos quimioterápicos no carcinoma das células de transição, continua por definir a combinação precisa dos fármacos e dos protocolos a usar (Boria *et al.*, 2005). No entanto, segundo Villalobos & Kaplan (2007) dada a toxicidade considerável, não é recomendado o uso deste tipo de protocolo.

#### **4.1.6. Corticoesteróides**

##### **4.1.6.1. Prednisona ou prednisolona**

Este fármaco encontra-se disponível para administração parentérica e oral (comprimido). Os corticoesteróides actuam como hormonas por ligação a receptores no núcleo e inibem a síntese de ADN (Lana & Dobson, 2010; AAHA, 2016).

Os efeitos secundários incluem hiperadrenocorticismismo iatrogénico, poliúria e polidipsia, hepatomegália, perda de pêlo, perda de massa muscular, ulceração gástrica e alteração da frequência respiratória (arfar) (Lana & Dobson, 2010; AAHA, 2016).

Apresentam actividade anti-neoplásica nos linfomas, mastocitomas, mielomas e plasmocitomas. Estão ainda indicados no tratamento sintomático de edemas e no hiperinsulinismo causado por insulinosomas (Lana & Dobson, 2010; AAHA, 2016).

#### **4.2. Fármacos usados para controlo da dor no doente oncológico**

Já em 2001, Page referiu que, aproximadamente, metade dos animais com neoplasias irão morrer como resultado da doença e a maioria irá necessitar de controlo dos sintomas e da dor. O tratamento deficiente da dor oncológica, especialmente no final de vida, começou a ser documentado como um problema sério em 1970 (Bonica, 1979). A falta de conhecimento dos médicos sobre a etiologia da dor oncológica era clara (Meldrum, 2005).

Num passado recente, as reacções emocionais, as pressões sociais e a falta de informação levaram a falhas no tratamento da dor (Picot & Hamid, 2010; Rollin, 2006). De facto, até 1991, cerca de 80% da oncológica não era controlada, apesar de 90% ser tratada com diversas modalidades aplicadas (Picot & Hamid, 2010; Rollin, 2006). A falta de tratamento para a dor oncológica continua a ser muito comum e tem diversas causas, como a falta do seu reconhecimento e do sofrimento, questões inadequadas e irregulares no que toca à história pregressa, diagnóstico impreciso e falta de reavaliações iniciais e de seguimento (Looney, 2010).

Um controlo da dor insuficiente está também associado à depressão do sistema imunitário, aumento do tempo de recuperação e níveis de *stress* significativos para o doente (Gaynor, 2008; Tranquilli, Thurmon & Grimm, 2007).

O maneio da dor deve focar-se na causa subjacente da dor em vez de se basear na sua classificação em termos de duração (AAHA/ AAFP, 2015). O da dor oncológica é um processo dinâmico, sendo os objectivos do tratamento a diminuição da gravidade da dor, o retorno da funcionalidade, a melhoria da QoL e a minimização dos efeitos adversos do tratamento (Hwang *et al.*, 2002; Picot & Hamid, 2010).

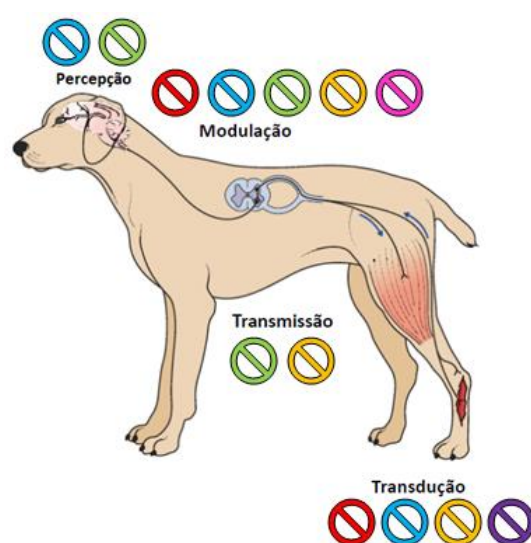
A abordagem terapêutica no controlo da dor deve ter em conta os seus diferentes tipos de dor. No caso da aguda, o objectivo é tratar a sua causa e interromper os sinais nociceptivos que ocorrem pelo sistema nervoso, enquanto na crónica deve-se seguir uma abordagem multidisciplinar e manter a QoL do animal através de um controlo integrado da mesma (WSAVA, 2014).

Na medicina humana e pensando nos doentes oncológicos, desenvolveu-se a *World Health Organization ladder (WHO ladder)*, que ajudou muitos médicos através da produção de guias para o tratamento da dor oncológica, rompendo barreiras sociais e legais para a sua correcta aplicação, além de auxiliar no controlo dos gastos do tratamento médico (Picot & Hamid, 2010). O trabalho realizado pelo Dr. Robert Twycross e colegas permitiu a adopção pela Organização Mundial de Saúde (OMS) de um quadro de tratamento através do qual os doentes conseguem atingir um estado “livre de dor oncológica”. Este quadro consiste numa escada, na qual o primeiro degrau corresponde ao uso de analgésicos não opióides, o segundo corresponde ao uso de opióides fracos e o terceiro e último degrau, corresponde ao uso de opióides fortes, em associação com coadjuvantes terapêuticos neste e em todos os degraus. Deve ser compreendido que a afirmação “livre de dor oncológica” se enquadra no contexto de ajudar os doentes a viverem “o mais activamente possível em face de uma morte iminente” e que a escada foi primariamente desenhada para ajudar todos os que “encaram uma probabilidade de recuperação limitada” (Meldrum, 2005).

Sabe-se que 70 a 90% dos doentes humanos têm um alívio significativo da dor através da aplicação da *WHO ladder* (Ahmedzai, 1997). Contudo, mesmo com o uso agressivo de opióides e fármacos complementares, verifica-se na medicina humana que 10% - 20% dos doentes, que sofrem de dor oncológica, passam por dores fortes. O objectivo de liberdade da dor oncológica não foi e não pode ser alcançado apenas e só, com opióides e medicamentos coadjuvantes. Assim, deve-se ir além do preconizado no conceito da *WHO ladder* e seguir-se uma abordagem multimodal do maneio e controlo da dor oncológica, de forma a diminuir o sofrimento e os efeitos secundários e melhorar a QoL (Picot & Hamid, 2010).

O uso da *WHO ladder* em medicina veterinária apresenta dois problemas. O primeiro é a pouca informação em medicina humana e o facto de não existir, virtualmente, quase nenhuma informação para medicina veterinária sobre os fármacos mais eficazes para cada tipo particular de cancro (Lascelles, 2008). O segundo problema é que este tipo de abordagem não é adequada para os doentes que já apresentam dor significativa a forte, o que acontece a muitos doentes de veterinária. Quando a dor está presente durante certo período de tempo, ocorrem alterações no sistema nervoso central que mudam a forma como os sinais dolorosos são processados. Estas alterações no processamento (sensibilização central) tornam os analgésicos menos eficazes, e requerem o uso de várias classes de analgésicos para minimizar a dor (Lascelles, 2008). A aplicação de uma terapêutica multimodal compreende que os fármacos usados actuem em diversas frentes no que toca ao percurso do estímulo doloroso (Felisberto, 2015) (figura 1).

**Figura 1:** Actuação dos diferentes fármacos no percurso do estímulo doloroso



**Legenda:** AINEs, opióides, agonistas alfa 2, anticonvulsionantes, antidepressivos, antagonistas do receptor NMDA, antidepressivos tricíclicos (TCAs) e bifosfanatos

Imagem adaptada de Fox SM, Functional Physiology of Pain, in Pain Management in Small Animal Medicine, 1st Edition, 2014, CRC Press Taylor & Francis Group, LLC, chapter 4, p.52



A dor oncológica, em particular a óssea, encontra-se associada a sinais clínicos do tipo neuropático. A terapêutica aplicada para diminuir a actividade tumoral consiste no uso de fármacos com acção direccionada para as alterações causadas pela dor neuropática, assim como o uso de anti-inflamatórios, ambos com uma grande eficácia na oncológica (WSAVA, 2014).

A hipersensibilidade central e periférica encontra-se presente na maioria dos doentes oncológicos com neoplasias dolorosas, o que implica que a dor resultante é a mais difícil de tratar, sendo a terapêutica multimodal farmacológica a melhor abordagem. Assim que a dor estiver minimizada e as alterações centrais revertidas, a dose de fármacos usada, tal como as suas classes escolhidas, podem ser reduzidas e alteradas. Esta abordagem é denominada de “pirâmide invertida dos analgésicos” (Trumpatori & Lascelles, 2010).

Recentemente foi descoberto que a administração de analgésicos reduz significativamente os efeitos pós-cirúrgicos de promoção tumoral (Page, Blakely, Ben-Eliyahu, 2001). Após a cirurgia ocorre uma supressão em diversas funções imunológicas, incluindo a actividade das células *natural killers* (NK), tanto em animais como no Homem, provavelmente em resultado da libertação hormonal de, por exemplo, catecolaminas e prostanglandinas, o que pode favorecer o aparecimento de metástases (Page & Ben-Eliyahu, 1994; Sandoval, Robinson, Sulaiman, Shenk, Stelatto, 1996; Kutza, Gratz, Afshar & Murasko, 1997). A redução destes efeitos pelos analgésicos parece ocorrer devido ao alívio da dor (Page, Blakely, Ben-Eliyahu, 2001). Assim, um adequado manejo da dor pós-cirúrgica em oncologia pode ser protector no que toca a sequelas metastáticas nos doentes (Lascelles, 2003).

Alguns estudos indicam que, o controlo da dor oncológica, está longe do satisfatório, mesmo nos países mais desenvolvidos (Reid & Forbes, 2007; van den Beuken-van Everdingen *et al.*, 2007).

#### **4.2.1. Opióides**

Os opióides são considerados o padrão do manejo da dor em oncologia humana. Os doentes oncológicos de veterinária também apreciam a analgesia e o conforto que estes compostos causam. As razões para a sua escolha recaem sob a analgesia eficaz e previsível, a segurança nas doses usadas, os poucos efeitos secundários e toleráveis, a compatibilidade com outros fármacos (permitindo tratamentos multimodais) e, a reversibilidade possível, se necessário (Looney, 2010).

Os opióides podem ser classificados em agonistas totais, agonistas parciais, agonistas  $\kappa$ -antagonistas  $\mu$  e antagonistas (Gaynor, 2008).

Os opióides mais usados na prática clínica em doentes oncológicos cirúrgicos e na dor recorrente e fulminante são os agonistas dos receptores  $\mu$  (Looney, 2010); pois induzem uma analgesia melhor numa óptica de dose-dependente (Gaynor, 2008).

Em medicina veterinária, as terapêuticas crónicas com opióides, administrados por via oral incluem a morfina imediata e de libertação controlada e a metadona (Looney, 2010). Já as formas para administração parentérica incluem a buprenorfina, oximorfona, hidromorfona, morfina, metadona, fentanil e remifentanil (Looney, 2010).

À medida que a dor aumenta, a dose de opióide também deve aumentar, o que no entanto, pode ser condicionado pelos efeitos secundários que incluem diarreia, vómitos, disforia, obstipação e bradicardia. A morfina é o opióide, para administração oral ou injectável, mais usado para o tratamento agudo da dor oncológica. O fentanilo é um fármaco potente e eficaz, apropriado para infusões contínuas devido à sua curta acção. A buprenorfina é um agonista parcial dos receptores  $\mu$ , com acção de longa duração (6 a 12 horas) e que não é, facilmente, reversível. A escolha da dose adequada ao doente pode ser difícil (Gaynor, 2008).

Outro grupo de opióides existentes são os agonistas  $\kappa$ -antagonistas  $\mu$  como, por exemplo, o butorfanol (Gaynor, 2008). Este apresenta uma analgesia somática limitada e uma analgesia visceral de curta duração (AAHA/AAFP, 2015).

O butorfanol reverte os efeitos dos fármacos como a morfina, mas proporciona analgesia e sedação por si só. A analgesia não é tão boa como a atingida pelo uso de morfina. Mesmo a administração parentérica em doses elevadas produz uma analgesia de curta duração em cães e como tal, pode não ser útil na dor oncológica (Sawyer *et al.*, 1991).

Uma alternativa à administração oral de opióides é o uso de fentanilo em penso transdérmico para conseguir uma analgesia por diversos dias. No entanto, deve ser proporcionada uma analgesia prévia no primeiro dia de colocação deste (Gaynor, 2010). Este tipo de pensos podem não ser eficazes nos casos de dor grave, mas facilitam o uso de doses menores nos casos de analgesia multimodal. (Schultheiss, Morse & Baker, 1995).

Os opióides têm um papel significativo na medicina humana no tratamento da dor crónica e podem ter um papel pouco valorizado em cães e gatos, especialmente nos casos de dor oncológica e de doentes paliativos (AAHA/AAFP, 2015). Quando os doentes com dor crónica grave não conseguem tolerar os opióides administrados por via oral, deve considerar-se a administração subcutânea intermitente, transdérmica e os bloqueios neuroaxiais (Looney, 2010). Uma das formas mais eficazes de aliviar a dor com opióides nos doentes oncológicos com cancro em estado avançado é através do seu uso em bloqueios neuroaxiais e anestésicos locais (Looney, 2010).

A dose apropriada de um opióide é a que produz analgesia com poucos efeitos secundários. A necessidade de aumentar esta reflecte muitas vezes a progressão da doença (Gaynor, 2008).

#### **4.2.2. Fármacos esteróides e anti-inflamatórios não esteróides**

Tanto os corticoesteróides como os AINEs são usados em oncologia como compostos quimioterápicos e também para reduzir a febre, indisposição, inflamação, e a dor (Looney, 2010).

Os glucocorticóides expressam a sua acção analgésica e anti-inflamatória por interrupção da via das fosfolipases através da activação das lipocortinas, um grupo de enzimas que inibem a fosfolipase (Looney, 2010).

Os corticoesteróides possuem propriedades analgésicas para várias síndromes oncológicas dolorosas, incluindo a dor neuropática e a óssea (Portenoy, 1998). A prednisolona, prednisona, dexametasona e metilprednisolona são os corticoesteróides mais comumente usados em oncologia veterinária (Looney, 2010).

Estes fármacos apresentam uma actividade analgésica ligeira e podem levar a estados de euforia, sendo por estes motivos escolhidos para os tratamentos paliativos em doentes oncológicos e para o maneio da dor oncológica (Trumpatori & Lascelles, 2010).

A dor ligeira a moderada, especialmente a que é originada de massas intratorácicas, intra-abdominais, de tumores ósseos e metástases, pode ser aliviada com recurso a AINEs (Gaynor, 2008). O efeito principal destes últimos é a redução da síntese das prostanglandinas através da inibição das COXs, lipoxigenases ou epoxigenases (Looney, 2010). Os AINEs podem ter várias classificações, nomeadamente quanto à composição química e quanto à selectividade da inibição das ciclooxigenases (COXs), sendo os *coxibes* a classe que apresenta maior selectividade por inibição das COX-2 (Lee, 2009). Enquanto grupo, a redução dos prostanóides, a inibição da activação dos neutrófilos através de péptidos e leucotrienos, a interferência da transdução via sinalização mediada pela proteína G e a mediação de eventos intracelulares pelo cálcio, são propriedades importantes no seu mecanismo de acção (Looney, 2010). As COX-2 estão associadas a pelo menos um tipo de cancro em cada um dos tecidos principais do corpo e podem estar envolvidas na resistência aos quimioterápicos (Harris, Beebe Donk, Doss & Burr Doss, 2005; Rao & Knaus, 2008). Assim, muitos AINEs, em particular os *coxibes*, são sugeridos como verdadeiros compostos quimioterápicos (Looney, 2010).

Os efeitos secundários de todos os AINEs incluem toxicidade gastrointestinal, redução do fluxo sanguíneo renal, inibição da cascata de coagulação e hepatotoxicidade

(Looney, 2010). Todos os doentes oncológicos, que estejam a tomar AINEs durante a quimioterapia, devem ser monitorizados para a ocorrência de hemorragias gastrointestinais devido à trombocitopenia resultante dos tratamentos (Gaynor, 2008). Os AINEs mais selectivos para a inibição das COX-2 parecem ter efeitos gastrointestinais e renais menores (Golden & Abramson, 1999; Rubin, 1999). Assim, os inibidores das COX-2, como o carprofeno, meloxicam e o firocoxib, devem ser considerados AINEs prioritários nos doentes oncológicos (Gaynor, 2008). É de particular interesse que, os AINEs inibidores das COX-2, possam não só inibir a dor, mas também apresentem efeitos anti-neoplásicos. Nos últimos anos, tem sido documentada a expressão das COX-2 e/ou das PGE<sub>2</sub> numa variedade de tumores epiteliais e não epiteliais, tais como o carcinoma das células de transição, carcinomas renais e prostáticos, osteossarcomas, carcinomas espinocelulares orais e cutâneos, melanoma oral e nos adenocarcinomas coloreticais (Trumpatori & Lascelles, 2010). Apesar dos efeitos secundários, os AINEs são umas das primeiras linhas de actuação no manejo da dor, constituindo um dos suportes no tratamento da dor oncológica e devem ser usados caso não se verifique nenhuma contraindicação. É recomendado o uso da menor dose eficaz possível, a rotação dos AINEs e a alternância com outros analgésicos não opióides, como o tramadol e o paracetamol (Looney, 2010).

#### **4.2.3. Paracetamol e tramadol**

O paracetamol mantém-se um dos analgésicos de escolha nos casos de dor crónica generalizada, embora seja também eficaz na aguda. Apesar do seu mecanismo de acção não estar completamente elucidado, aponta-se para a activação de vias serotoninérgicas, inibição das sintetases do NO<sup>\*</sup>, inibição da L-arginina, e inibição da síntese de prostaglandinas (Bonnetfont, Courade, Alloui & Eschaliere, 2003; Lucas, Warner, Vojnovic & Mitchell, 2005; Aronoff, Oates & Boutaud, 2006). Os efeitos secundários são raros e constam de inibição plaquetária, irritação gástrica, coagulopatia e diminuição da função renal (Graham & Scott, 2005).

O tramadol é um análogo sintético da codeína com menor afinidade para os receptores  $\mu$  (Looney, 2010). Este fármaco tem um papel na dor oncológica, juntamente com os inibidores selectivos da recaptação da serotonina, a gabapentina, a lidocaína e os opióides (Lewis & Han, 1997). É considerado um opióide fraco e deve ser reservado para o tratamento da dor ligeira a moderada (Grubb, 2010). Os efeitos secundários mais comuns são efeitos gastrointestinais, redução do limiar das convulsões e síndrome da serotonina (Mohammad-Zadeh, Moses & Gwaltney-Brant, 2008). A farmacocinética do tramadol sugere o uso de doses e frequências de administração elevadas (Kukanich & Papich, 2004).

Tanto o tramadol como o paracetamol devem ser usados em conjunto com opióides ou fármacos  $\alpha$ -2 agonistas devido ao seu potencial para causarem efeitos secundários quando administrados, isoladamente, em doses elevadas (Looney, 2010).

#### **4.2.4. Antagonistas do receptor NMDA e moduladores dos canais de sódio e cálcio**

O receptor do NMDA está localizado nos neurónios pós-sinápticos do corno dorsal da medula. A libertação do glutamato do terminal pré-sináptico activa o canal iónico, causando um influxo de cálcio, que eventualmente leva à libertação de outros neurotransmissores e à hipersensibilização central (Looney, 2010). O canal pode ser bloqueado competitivamente por antagonistas como a cetamina, memantina, dextrometorfano e amantadina (Fisher, Coderre & Hagen, 2000).

Apesar da amantadina potenciar o alívio da dor em casos de osteoartrite, não parece ajudar tanto nos doentes oncológicos (Lascelles *et al.*, 2008). No entanto, previne a ocorrência de *wind up* e deve fazer parte dos protocolos do maneio da dor precoce nos casos de osteossarcoma (Pud *et al.*, 1998; Blanpied, Clarke & Johnson, 2005; Lascelles *et al.*, 2007).

A metadona é um agonista dos receptores  $\mu$  com propriedades antagonistas do receptor NMDA, com actividade analgésica, mas sem os efeitos gastrointestinais e excitatórios dos outros opióides (Leng & Finnegan, 1994; Gorman, Elliott & Inturrisi, 1997). O melhor entendimento das propriedades farmacocinéticas e da farmacodinâmica complexa da metadona, tem permitido que este fármaco se torne uma ferramenta essencial no maneio da dor oncológica (Myers & Shetty, 2008).

A cetamina tem melhor eficácia quando administrada em doses baixas com intermitência, por via subcutânea, ou em infusão contínua, reduzindo assim, a dor superficial e somática, mas com fraca acção nos casos de dor visceral (Haskins, Peiffer & Stowe, 1957; Leng & Finnegan, 1994; Gorman, Elliott & Inturrisi, 1997). Estas doses de cetamina não devem ser consideradas como doses de analgesia directa, mas sim como antagonistas do NMDA que induzem efeitos analgésicos indirectos, permitindo essencialmente que outros funcionem muito mais eficazmente. De facto, esta utilização da cetamina pode até reduzir a incidência de disforia induzida pelos opióides após a cirurgia (Gaynor, 2008).

Assim, a cetamina tem sido usada com algum sucesso na redução das doses dos opióides e para melhorar o controlo da dor no contexto oncológico, assim como tem sido útil no tratamento da dor neuropática resistente aos opióides (Fine, 1999; Bell, 1999; Hewitt, 2000; Fitzgibbon & Viola, 2005;). Os efeitos secundários associados à utilização da cetamina incluem taquicardia, hipertensão, aumento da pressão

intracraniana e náusea, mas os efeitos secundários que causam maior preocupação são os psicomiméticos, como as alucinações, confusão e sedação. Nalguns doentes, estes efeitos podem ser evitados pela administração de haloperidol ou de uma benzodiazepina (Bell, Eccleston & Kalso, 2003).

#### **4.2.5. Fármacos anticonvulsiantes**

A principal acção dos anticonvulsiantes pode ser resumida como a modulação dos canais de sódio dependentes da voltagem e dos de cálcio ou pelo aumento do sistema inibitório do GABA. Muitos destes fármacos apresentam efeitos secundários importantes. São medicamentos que induzem enzimas que podem aumentar o metabolismo ou reduzir os efeitos de certos quimioterápicos (por exemplo, os alcalóides da vinca e o metotrexato) (Looney, 2010; Trumpatori & Lascelles, 2010).

A carbamazepina suprime espontaneamente actividade das fibras A $\delta$  e as C implicadas na génese da dor (McGeeney, 2006).

A pregabalina e a gabapentina ligam-se à subunidade  $\alpha$ -2  $\delta$  dos canais de cálcio dependentes da voltagem, resultando na inibição do influxo de cálcio e na redução da transmissão da dor. Os efeitos secundários são: sonolência, tonturas, fadiga e ganho de peso (Looney, 2010). Em todas as espécies a cessação abrupta da administração pode levar, novamente, a uma situação de hiperalgesia (Grubb, 2010).

Apesar das indicações e da eficácia exacta da gabapentina ainda não terem sido definidas, esta parece ser útil nos casos de dor neuropática oncológica (Gaynor, 2008). Este fármaco deve ser administrado três vezes por dia, é excretado pelos rins e não apresenta um metabolismo enzimático a nível hepático, não exibindo assim, qualquer tipo de interação medicamentosa (Bourgeois, 2000; Myers & Sheety, 2008).

A pregabalina apresenta uma afinidade para os canais de cálcio maior do que a gabapentina (Tassone, Boyce, Guyer & Nuzum, 2007).

As benzodiazepinas têm sido usadas, frequentemente, como compostos complementares no tratamento da dor aguda e crónica, embora apenas o clonazepam tenha mostrado eficácia no tratamento da dor neuropática (Looney, 2010).

#### **4.2.6. Anti-histamínicos, antidepressivos tricíclicos e inibidores selectivos de recaptção da serotonina**

Alguns anti-histamínicos, tais como a clorfeniramina, a loratadina, a clemastina, a hidroxizina, a amitriptilina e a doxepina, funcionam particularmente bem no tratamento da dor oncológica inflamatória e cirúrgica e nos casos de dermatites induzidas pela radiação e/ou pela quimioterapia (Looney, 2010). Estes fármacos estimulam o apetite e promovem a supressão das náuseas e dos vômitos e são, especialmente, úteis nos

tumores inflamatórios, por exemplo, o pancreático, o mamário e o mastocitoma (Mays, 2006). Normalmente, são administrados em associação com opióides e tendo em conta a segurança e as diversas formulações existentes, devem ser considerados uma opção viável de primeira linha nos doentes oncológicos (Looney, 2010).

Os antidepressivos tricíclicos (TCAs) conseguem aliviar a dor muito antes de algum efeito antidepressivo evidente. Além disso, são um excelente complemento aos opióides (Looney, 2010). A única dificuldade consiste na sua administração, pois normalmente têm características organolépticas (sabor) desagradáveis e podem exigir métodos de administração criativos (Mathews, 2008).

A maioria dos TCAs causa analgesia através da modulação da transmissão da serotonina e da norepinefrina, de bloqueio dos receptores H1 e de aumentos dos níveis de opióides endógenos, bloqueio dos receptores de NMDA, redução dos níveis intracelulares de cálcio e até mesmo bloqueio de canais iónicos (potássio (K<sup>+</sup>), sódio (Na<sup>+</sup>)) (Looney, 2010). Alguns até permitem a redução da produção do TNF (Trumpatori & Lascelles, 2010).

Alguns antidepressivos mais recentes como os moduladores da serotonina (trazodona) ou os moduladores de norepinefrina-serotonina (mirtazapina) têm um grande potencial na área do manejo da dor devido ao seu uso na área do comportamento (Looney, 2010).

#### **4.2.7. Agonistas $\alpha$ -2**

A medetomidina e a dexmedetomidina têm uma actividade analgésica potente nos doentes veterinários, mas causam, frequentemente, uma diminuição moderada a grave no débito cardíaco, mesmo com o uso de doses muito baixas (Looney, 2010). Os agonistas  $\alpha$ -2 produzem uma excelente analgesia visceral (Benson *et al.*, 1994; Kuo & Keegan, 2002; Leppanen *et al.*, 2006; Granholm, McKusick, Westerholm & Aspegren, 2007). Os seus efeitos podem ser revertidos pela administração da ioimbina ou do atipamazole. No caso dos doentes oncológicos em cirurgia não devem ser fármacos de primeira escolha, nem tão pouco administrados isoladamente, pois reduzem a função cardíaca e a oxigenação (Savola, 1989; Serteyn *et al.*, 1993; Kuo & Keegan, 2002).

Estes fármacos podem ser usados na forma de apresentação transdérmica, neuroaxial para complementar os anestésicos locais e opióides, ou através de injeções intermitentes e mesmo através da via transmucosa. Em oncologia veterinária não são compostos de primeira linha devido aos seus requisitos para a administração parenteral e aos seus efeitos secundários (Looney, 2010).

#### **4.2.8. Canabinóides**

Os canabinóides têm sido propostos durante décadas para o tratamento da dor oncológica devido à sua eficácia (Noyes, Brunk, Baram & Canter, 1975).

Nos casos de dor neuropática, os canabinóides têm uma acção analgésica e são antinociceptivos e antihiperálgicos numa variedade de modelos animais (Lichtman & Martins, 1991; Fuentes *et al.*, 1999; Gardell *et al.*, 2002; Pertwee, 2001; Karst *et al.*, 2003).

#### **4.2.9. Resiniferatoxina e capsaína**

É de grande interesse a forma como a resiniferatoxina e a capsaína reduzem ou anulam a condução ou activação nociceptiva periférica. A interacção no receptor vanilóide de potencial transitório-1 (TRPV1) pode ser uma abordagem muito útil para dessensibilizar as vias periféricas quer pelo uso de antagonistas (como a capsazepina ou o ruténio) ou, talvez mais prático, pelo uso de agonistas como a resiniferatoxina e a capsaína. A vantagem destas substâncias reside na duração da sua acção (até vários meses), bem como a elevada eficácia na redução dos *inputs* nociceptivos (Kronen, 2015).

A capsaína é um componente natural que pode ser extraído dos pimentos vermelhos. Durante vários séculos estes foram administrados na forma oral ou tópica para o tratamento da dor (Looney, 2010). A resiniferatoxina é um análogo da capsaína que se liga ao receptor TRPV1 (Looney, 2010). A capsaína é usada em cremes e loções nos casos de dor na osteoartrite. A resiniferatoxina tem sido estudada nos casos de dor no osteossarcoma e cancros pancreáticos e na dor associada à osteoartrite (Kissin, Freitas & Kissin, 2005; Brown, Iadarola & Perkowski, 2005). Num estudo realizado em cães com dor óssea oncológica verificaram-se efeitos antinociceptivos prolongados, apesar dos efeitos hemodinâmicos profundos transitórios, como o aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca (Brown *et al.*, 2005).

O uso de fármacos com actuação nos TRPV1 para o manejo da dor nalguns tipos de cancro parece ser significativo de acordo com a literatura recente (Looney, 2010).

#### **4.3. Cuidados paliativos**

A OMS define os cuidados paliativos como: “O cuidado activo total dos doentes, cuja doença não é responsiva ao tratamento curativo. O controlo da dor, de outros sintomas e de problemas psicológicos, sociais e espirituais é mandatório.” O objectivo principal é oferecer a melhor QoL possível aos doentes e aos seus familiares (Page, 2001).



Os cuidados paliativos são as filosofias dos cuidados que consideram a morte como um processo natural, priorizam o conforto e a QoL acima da quantidade da mesma, à medida que a morte se aproxima e que têm em conta os aspectos culturais e espirituais da morte (Goldberg, 2016).

Segundo um estudo recente, quando confrontados com casos em que o cuidador recusa o tratamento do seu animal ou quando este não implica um bem-estar maior para o doente, a maioria dos médicos veterinários sugere os cuidados paliativos (Palmer, 2015). Estes podem ser explicados aos cuidadores como uma forma de encontrar maneiras de ajudar o seu animal doente a sentir-se melhor através da redução da dor, retardando o avanço do cancro, aliviando uma obstrução, ou restaurando uma função vital (Villalobos & Kaplan, 2007). Uma das áreas que tem revolucionado os cuidados paliativos é a avaliação das queixas, da história e dos sintomas complexos e preocupantes, dos doentes oncológicos (Looney, 2010).

O tratamento médico de cães com cancro disseminado é, maioritariamente, paliativo (Iliopoulou *et al.*, 2013). Os objectivos da oncologia veterinária e dos cuidados paliativos estão alinhados desde que, a QoL, se tornou a principal preocupação nos animais sujeitos a tratamentos oncológicos (Page, 2001). Desta forma, em situações em que a cura é impossível, o tratamento é orientado para a diminuição dos sintomas e/ou para o prolongamento da vida (Holzner *et al.*, 2001).

Os objectivos dos cuidados paliativos em oncologia veterinária são atingir a melhor QoL possível para o doente, e, quando for possível, influenciar positivamente o curso da doença, controlar os seus sinais clínicos, permitir que a morte ocorra com o mínimo de aflição e organizar uma equipa para apoiar o doente e a sua família (Woods, 2010). O médico veterinário deve fazer uma avaliação do ambiente do doente, eliminar a presença de elementos cancerígenos, sugerir alterações no meio do animal, compreender a posição do animal na família, sugerir uma nutrição adequada e ter atenção quando ocorrerem alterações gastrointestinais e urinárias, e acima de tudo estabelecer resultados realistas com o cuidador (Looney, 2010). Isto inclui explicações sobre o prognóstico, assim como as opções possíveis relacionadas com o fim de vida do seu animal (AAHA/AAFP, 2015).

A terapia primária com fins paliativos é efectuada de forma a controlar uma variedade de sintomas. Se estes forem associados à presença física de uma massa, é geralmente assumido que a redução da massa vai melhorar tanto os sintomas, como a dor associada (Page, 2001).

A cirurgia, a quimioterapia e a radioterapia são exemplos de terapias primárias com fins paliativos, sendo nesses casos, os objectivos diferentes dos casos curativos. O desbridamento cirúrgico paliativo não tem por intenção incluir grandes margens de

tecido normal. No caso da radioterapia é usada uma combinação de doses associadas a poucos efeitos agudos nos tecidos normais (Page, 2001). Os doentes que realizam radioterapia, normalmente, têm neoplasias como os osteossarcomas, condrossarcomas e os tumores ósseos metastáticos. Historicamente, supunha-se que o alívio da dor com este mecanismo derivava da destruição celular e da redução tumoral. No entanto, várias observações revelaram que são os mecanismos de inibição das células que secretam prostaglandinas, de activação e indução de isoformas do factor de crescimento  $\beta$  e mesmo a cura óssea moderada, que levam à analgesia pela radioterapia (Archangeli *et al.*, 1989).

No caso da quimioterapia, esta é administrada de forma a reduzir ou a estabilizar o crescimento de neoplasias, melhorando a QoL (Page, 2001).

Grande parte das neoplasias ocorre em animais de idade avançada, pelo que diversos problemas geriátricos simples e comuns devem ser controlados durante a doença oncológica, não permitindo que se instalem infecções, inflamações ou síndromes paraneoplásicas. A capacidade de reconhecer sinais de doenças, de realizar diagnósticos e de tratar da maneira mais adequada é soberana neste tipo de cuidados continuados (Looney, 2010).

Nos doentes oncológicos é preferível uma abordagem integrada que inclua também modalidades não farmacológicas, por se tratar de uma dor com características agudas e crónicas (AAHA/AAFP, 2015).

A saúde mental e o bem-estar dos doentes em estado terminal não devem ser subestimados. Apesar de prevalecer o manejo da dor e de todos os cuidados paliativos, dar atenção, amor e carinho são desvalorizados como meio de analgesia. No homem existem factores, que reduzem os limiares da dor, tais como insónias, fadiga, aborrecimento, ansiedade, frustração, isolamento e medo que a dor piore (Allard, Maunsell, Labbe & Dorval, 2001). Apesar do debate existente, se os animais de companhia sentem emoções semelhantes, é ponto assente que rotinas e ambientes estáveis, repouso e sestas, actividades variadas, companheirismo, simpatia e evitar meios desconfortáveis são, por si só, capazes de reverter o desconforto associado à doença terminal (Dwakins, 2008).

Os princípios do controlo da dor e dos sinais clínicos, apoio e empatia e do tratamento em equipa, seguido pelos cuidados paliativos, são vitais e não devem ser limitados aos cuidados oncológicos, mas também devem ser a norma da prática da medicina veterinária noutros campos além da oncologia (Woods, 2010).

## 5. Eutanásia

A ausência de reconhecimento e tratamento da dor crónica pode resultar em eutanásia prematura (AAHA/AAFP, 2015).

Para a maioria dos doentes oncológicos humanos, quando o tratamento falha e as opções se esgotam, tudo o que pode ser feito é manter o paciente o mais confortável possível. Na medicina veterinária a situação é ligeiramente diferente, uma vez que existe a opção de eutanásia, de forma a minimizar a dor e o sofrimento e a consequente diminuição da QoL (North & Banks, 2009; AAHA, 2016).

Em 1980 foi reconhecido o poder da eutanásia como último recurso no alívio do sofrimento, estando pois este reconhecimento mais desenvolvido na medicina veterinária do que na medicina humana (Rollin, 2006; Iliopoulou *et al.*, 2013).

Em muitos doentes oncológicos, o alívio da dor vai dar-lhes tempo extra de qualidade, mas eventualmente estas opções acabam por não proporcionar grandes melhorias e a tarefa sensível de discutir com o dono a opção de eutanásia, torna-se inevitável (North & Banks, 2009).

A WSAVA (2014) definiu uma série de pontos-chave que expressam a preocupação com o bem-estar animal na eutanásia, tais como: evitar o *stress* do animal em causa (sempre que possível) e a “transmissão” de *stress* a outros animais, evitando que os seres a quem vai ser realizada a eutanásia e os cadáveres sejam vistos por outros. Hoje em dia a maioria dos hospitais veterinários apresentam uma sala designada para a realização de eutanásias, garantindo um ambiente privado e uma atmosfera “não-clínica” e livre de *stress* durante o procedimento (AAHA, 2016).

O método humano deve ser garantido pela realização da eutanásia por uma pessoa competente e com formação adequada, com rapidez e confiança, com consideração pela segurança de quem a realiza, pela confirmação da morte do animal antes de dar seguimento ao cadáver e minimizando a aflição dos cuidadores WSAVA (2014).

## 6. Novas estratégias

### 6.1. Nutrição e suplementos

A avaliação da condição física do animal durante o exame de estado geral, assim como a dieta que faz são informações importantes a reter durante a consulta, principalmente nos animais que apresentam dor. Com as informações obtidas podem ser elaborados planos de alimentação específicos para cada animal, de forma a atingirem a condição corporal ideal (WSAVA, 2014).

O estado nutricional dos doentes oncológicos deve ser uma avaliação de rotina na fase inicial do diagnóstico e ao longo do tratamento (AAHA, 2016). Estes indivíduos

devem seguir uma dieta terapêutica com algumas condicionantes, como por exemplo: limitações nos hidratos de carbono solúveis (<25% de matéria seca), ingestão de proteínas altamente digestíveis (40-50%), aumento do consumo de arginina (que pode modular o sistema imunitário ou alterar as respostas neuroendócrinas) e da gordura da dieta. Em estudos com animais, o alho e os chás de polifenóis demonstraram ter efeitos anticarcinogénicos. Em particular, o chá verde demonstrou modular e aumentar a eficácia dos quimioterápicos nalguns modelos animais (Birt, Hendrich & Wang, 2001; Lopez-Lazaro, 2002;

Os antioxidantes, como as vitaminas C e E, carotenóides, selénio e glutamina, além de melhorarem o metabolismo proteico, também podem melhorar a capacidade de resposta do sistema imunitário. Para além do seu papel protector como agentes preventivos no desenvolvimento de neoplasias, existem evidências que a suplementação com antioxidantes durante a quimioterapia reduz situações de toxicidade em doentes oncológicos (Block *et al.*, 2008). Contudo, ainda está em discussão entre os oncologistas, a possibilidade destes suplementos protegerem as células cancerígenas durante certas etapas da quimioterapia e/ou da radioterapia (Khana, 2005; D'Andrea, 2005; Moss, 2007).

Apesar de já ter sido demonstrado que o tratamento antioxidante é útil na diminuição das propriedades tumorais que as células adquirem, deve-se ter em conta, que a concentração de antioxidantes sintéticos usados na suplementação, é crucial para uma resposta celular correcta, pois concentrações elevadas podem causar o efeito oposto e actuar como pró-oxidantes (Guijarro *et al.*, 2007; Sosa *et al.*, 2013).

Assim, os tratamentos com suplementação de antioxidantes devem ser planeados cuidadosamente e ter em conta a reactividade elevada dos RLO, o seu curto tempo de vida, a produção contínua próxima dos locais alvo bem como a capacidade de modificação em substâncias mais reactivas (Cuzzocrea, Riley, Caputi & Salvemini, 2001; Digiesi, Lenuzza & Digiesi, 2001; Jialal, Traber & Devaraj, 2001; Gardner, Salvador & Moradas-Ferreira, 2002).

Apesar de todas as recomendações nutricionais existentes, é imperativo que a maior consideração dietética a ter nos doentes oncológicos é que a ração seja palatável e que o doente se alimente, caso contrário não se verificarão benefícios (AAHA, 2016).

## **6.2. Medicina de reabilitação física e terapias integrativas**

A integração de terapias alternativas que demonstraram ser empiricamente eficazes num sistema de saúde que confia, quase exclusivamente, em métodos científicos é

difícil, mas os benefícios que trazem tanto aos cuidados paliativos, como à analgesia do doente são notórios (Looney, 2010).

A escolha de outras opções de tratamento sem se optar sempre e só, por fármacos também deve ser tida em conta. A título de exemplo, verifica-se que o uso de acupuntura juntamente com fármacos tem maior sucesso no controlo da dor, do que a sua utilização em separado. Estas terapias levam a uma melhoria na QoL, apesar de ainda não ser conhecido se induzem directamente analgesia (WSAVA, 2014).

A medicina de reabilitação tem por objectivo a avaliação, diagnóstico e tratamento de danos neurológicos e músculo-esqueléticos, incluindo ocorrências de dor aguda, subaguda e crónica dos tecidos (WSAVA, 2014).

Os tratamentos para a dor incluem: modalidades físicas, terapias manuais e o exercício terapêutico. A escolha do tratamento é baseada na resposta de cura do tecido alvo e na cronicidade da lesão, que por sua vez vão determinar a frequência, a intensidade e a duração da terapia. Entre cada tratamento deve ser realizada uma reavaliação da resposta ao mesmo. De uma forma geral, as terapias com melhor resposta são as que implicam exercícios e as modalidades que recorrem ao frio (WSAVA, 2014). São poucas as modalidades aplicadas à oncologia veterinária, como por exemplo, a terapia com electroestimulação – estimulação com baixa voltagem para diminuir a transmissão central de dor e com alta voltagem para redução de edemas e aumento do fluxo sanguíneo, embora não possa ser aplicada próximo do tumor ou de zonas submetidas a cirurgia – as massagens para aumento da circulação venosa e linfática, diminuição de espasmos musculares e auxílio no relaxamento, as drenagens linfáticas manuais, usadas para mobilizar o fluído linfático de uma área congestionada para áreas do corpo que possam drenar normalmente e, por fim, as terapias com recurso ao frio ou ao quente (muito úteis em situações de analgesia pós-cirúrgica). Todas estas modalidades são extremamente úteis no tratamento da dor pós-cirúrgica e da crónica oncológica, tal como da própria doença (Mortimer & Badger, 1998; Sliwa & Marciniak, 1999).

Outro exemplo que tem vindo a ganhar visibilidade em medicina veterinária é o uso da acupuntura. A sua prática consiste na aplicação de agulhas finas em locais do corpo definidos, ricos em estruturas neurovasculares e musculares, de forma a estimular uma resposta endógena direccionada para a analgesia, a cura e a modulação imunológica (WSAVA, 2014).

No geral, a analgesia conseguida pela acupuntura é extremamente útil na dor localizada no rádio, ulna e fémur após exposição à radioterapia. Além disso, também aumenta o apetite e alivia a náusea associada à quimioterapia e a alguns analgésicos, assim como promove o bem-estar do animal (Gaynor, 2008).

### **6.3. Terapia de Infusão Intravenosa**

Na última década têm sido aplicadas terapias de infusão intravenosa para o tratamento de uma variedade de condições com dor crónica. Os fármacos e os mecanismos usados para este propósito variam desde a administração dos bifosfanatos para redução osteoclástica e mediação da actividade inflamatória no osteossarcoma, ao bloqueio dos canais de sódio pela lidocaína, ao bloqueio dos canais de cálcio e antagonismo do NMDA pela cetamina, até aos efeitos anti-adrenérgicos da fentolamina (Looney, 2010).

### **6.4. Bloqueios epidurais, espinhais e perineurais**

Os bloqueios nervosos são considerados eficazes na dor aguda e cirúrgica e, quando efectuados sem meios auxiliares ou com ajuda dos ultrasons ou electroestimulação, também podem auxiliar no tratamento da dor crónica. Como estes procedimentos exigem exames imagiológicos, sedação e uma preparação estritamente asséptica, assim como uma técnica rigorosa, a decisão de proceder a uma intervenção para o controlo da dor, por estes procedimentos, deve ser tomada com ponderação. Devem ser considerados vários aspectos como: a selecção apropriada do doente, a esperança de vida do mesmo, a intolerância a outros meios de analgesia, a escolha do fármaco, o modo de administração e possíveis complicações daí decorrentes. A administração de diferentes compostos capazes de modular a neurofisiologia do corno dorsal permite atingir o bloqueio, e mesmo mantê-lo a longo prazo, especialmente através do uso de bombas de infusão elastoméricas e aparelhos ambulatoriais (White & Rajagopal, 2006).

Entre os vários fármacos escolhidos para administrar nestes bloqueios encontram-se: os opióides, os agonistas  $\alpha$ -2, a cetamina, a amitriptilina, os anestésicos locais e as microdoses de corticoesteróides (Gilfor & Viscusi, 2005).

As complicações em medicina veterinária são surpreendentemente baixas, mas incluem feridas infectadas, meningite, neurite e dificuldades relacionadas com a cateterização (Krames, 1993; Hassenbusch *et al.*, 1995).



## Capítulo III – Desenho experimental

### 1. Introdução

O presente estudo foi desenvolvido no HE-FMV da Universidade de Lisboa no período entre Junho de 2014 e Janeiro de 2015, com base numa amostra de indivíduos da subespécie *Canis lupus familiaris* de ambos os sexos, diagnosticados com doença oncológica e submetidos a cirurgia e/ou quimioterapia.

O objectivo geral deste estudo consistiu na avaliação da dor oncológica, através de possíveis indicadores da QoL e bem-estar em doentes oncológicos caninos, pela aplicação de um questionário de QoL, pelo uso da ECDG, pelo controlo do peso e da glicémia e pela análise da actividade da PON1, uma enzima com propriedades antioxidantes, como já referido, que tem sido associada a doenças nas quais ocorre *stress* oxidativo e que tem provado ser um biomarcador de prognóstico em neoplasias no Homem (Dubigeon *et al.*, 2012; Atay *et al.*, 2014).

Como a avaliação da dor, em particular da dor oncológica, é um procedimento complexo e desafiante e existe actualmente pouca informação sobre o tema, definiram-se então os seguintes objectivos específicos para este trabalho:

- Caracterização: da amostra dos doentes oncológicos, dos valores da glicémia em diferentes períodos temporais ao longo do tratamento e da evolução do peso corporal ao longo do tratamento;
- Avaliação: da variação das pontuações de dor obtidas pela ECDG, ao longo do tratamento e da variação da actividade da PON1 em animais sobreviventes e não sobreviventes;
- Correlação: da variação da pontuação do questionário de qualidade de vida com a variação dos valores da ECDG, ao longo do tratamento, entre a variação da actividade da PON1 com a variação das pontuações do questionário de qualidade de vida ao longo do tratamento em cada grupo de neoplasias malignas e dois a dois, da variação da pontuação obtida nos blocos temáticos do questionário de qualidade de vida e da variação da actividade da PON1 ao longo do tratamento;

Desejou-se ainda que os cuidadores dos animais ficassem sensibilizados com a temática e reflectissem sobre a importância da percepção de dor, que por vezes pode ser demonstrada subtilmente pelos seus animais ao longo do tempo. Tal como foi pretendido que ficassem cientes da importância da comunicação entre o cuidador e o Médico Veterinário com o objectivo de garantir a QoL e o bem-estar do seu animal.



## **2. Material e Métodos**

### **2.1. Animais**

Neste estudo foram avaliados 28 animais, que preencheram os critérios de inclusão a seguir mencionados.

Todos os doentes oncológicos foram avaliados a cada visita ao HE-FMV (pontos 3, 4, 5, 6 e 7) até ao fim do tratamento, consoante o planeamento de abordagem definido.

#### **2.1.1. Critérios de inclusão**

Neste estudo foram incluídos cães, previamente, diagnosticados com algum tipo de neoplasia maligna e cujo tratamento (cirúrgico e/ou farmacológico) ainda não havia sido iniciado; cães de carácter amigável e de fácil manipulação e avaliação da dor.

Para identificação dos animais portadores de neoplasia realizou-se pesquisa, nos registos do serviço de Anatomia Patológica, dos resultados citológicos e/ou histopatológicos com confirmação da presença de neoplasias malignas em cães.

Os doentes oncológicos foram diagnosticados com cancro após análise histopatológica das amostras colhidas por PAAF ou biópsia incisional ou excisional, sendo o respectivo relatório emitido pela equipa do serviço de Anatomia Patológica da FMV-UL.

#### **2.1.2. Critérios de exclusão**

Neste estudo foram excluídos cães portadores de neoplasia maligna que já tinham iniciado o protocolo quimioterápico; cães de carácter agressivo e de difícil manipulação e avaliação da dor; cães cujos cuidadores não retornaram à consulta após o diagnóstico de cancro no seu animal.

### **2.2. Cuidadores**

Depois de confirmada a presença de neoplasia (s) maligna (s) nos seus cães, os cuidadores foram abordados pela autora, para a participação neste projecto, tendo sido entregue uma Declaração de Consentimento Informado (Anexo II), na qual se encontravam sumariamente descritas as principais actividades exigidas (pelo ser humano e pelo seu animal) para inclusão no trabalho.

Após leitura desta declaração e subsequente esclarecimento de dúvidas com a autora, os cuidadores assinaram o documento, consentindo a sua participação e a do seu animal no presente estudo.

Assim, em cada visita durante os tratamentos do animal, os cuidadores comprometeram-se a preencher o questionário de QoL, relatando desta forma os eventos passados entre tratamentos, tal como a medicação realizada pelo animal.

### **2.3. Questionários**

O questionário de QoL aplicado neste projecto, com a devida autorização, foi desenvolvido e adaptado pela Dra. Sofia Carvalho, residente da equipa de oncologia do *Queen Mother Hospital for Animals do Royal Veterinary College*, liderada pela Dra. Ana Lara (anexo III).

Este instrumento de trabalho está a ser aplicado, por estas investigadoras, num ensaio clínico que visa avaliar a QoL dos doentes oncológicos tratados com quimioterapia metronómica, facto pelo qual ainda não existem publicações associadas. O referido questionário foi alterado e completado com algumas questões aplicadas em medicina humana, nomeadamente o bloco de perguntas referentes à ligação emocional do cuidador. O bloco de perguntas referentes à mobilidade foi completado com uma adaptação das perguntas do *HCPI* (anexo IV).

O questionário final, após completado com todas as questões agora mencionadas, encontra-se apresentado no anexo V, e inclui os seguintes blocos temáticos de questões: felicidade, estado mental, higiene, apetite, função gastrointestinal, abeberamento e micção, mobilidade, sistema cardiovascular/ respiratório, saúde em geral, ligação emocional do cuidador e dor.

#### **2.3.1. Teste piloto: aplicação dos Questionários de Qualidade de Vida**

Para testar a eficácia e a compreensão deste questionário foi realizado um estudo piloto, numa amostra de 10 indivíduos (n=10), constituída por cuidadores de doentes oncológicos caninos e um Médico Veterinário.

Durante o teste piloto foi solicitado a todos os participantes que dessem sugestões, apresentassem as principais dúvidas e comentassem a extensão do questionário.

A maioria dos cuidadores apenas referiu dificuldade em responder ao bloco de perguntas referentes à dor, admitindo ser complicado atribuir um valor à mesma, assim como fazer o seu reconhecimento. Os donos referiram que os seus animais não sentiam dor, pois não os ouviam a vocalizar essa mesma. Assim, houve uma pequena discussão e correcto esclarecimento, no que toca a esta ideia predefinida.

Quanto à extensão do questionário, nenhum cuidador manifestou queixas, pois compreenderam a importância dos vários blocos de perguntas e seus detalhes na avaliação da QoL do seu animal. O preenchimento teve uma duração média de 7 a 10 minutos.

Após o estudo piloto foi iniciada a distribuição presencial dos questionários, tendo em conta a subjectividade inerente ao tema. Relativamente ao bloco de perguntas da dor, surgiram as mesmas questões levantadas no estudo piloto, tendo sido prestado novamente um esclarecimento aos cuidadores, dando ênfase ao facto de que não existiam respostas certas ou erradas. O importante foi mesmo a opinião e a percepção dos responsáveis quanto às questões colocadas.

Muitos cuidadores mostraram-se extremamente interessados e curiosos com o resultado deste estudo, motivo pela qual forneceram o seu contacto pessoal e electrónico para acederem ao mesmo.

#### **2.4. Escalas de avaliação da dor**

A escala da dor escolhida para a avaliação da mesma dos doentes oncológicos foi a ECDG que apresenta seis categorias comportamentais: o comportamento espontâneo do cão (no canil e em relação à lesão), a avaliação interactiva da mobilidade e resposta ao toque e a percepção geral do avaliador quanto à postura e actividade do cão. Nesta escala a descrição das categorias é apresentada de acordo com a intensidade da dor, sendo no final obtido o resultado do somatório das pontuações obtidas em cada categoria. Quando a mobilidade é avaliada, o valor total do somatório pode variar de 0 a 24. Caso não seja possível avaliar a mobilidade do doente, o somatório poderá ter um valor máximo de 20 (White, 2014).

No caso dos doentes oncológicos, que fizeram tratamento com quimioterapia, foi realizada avaliação da dor, após a recepção dos animais, em cada dia de realização do tratamento anti-neoplásico. Os doentes oncológicos que foram sujeitos a cirurgia foram avaliados no pós-cirúrgico imediato.

#### **2.5. Registo do peso corporal**

Em cada visita quer para cirurgia, quer para quimioterapia ou reavaliações, os doentes foram pesados (balança Kerneos 150k 100 nxl®) e o seu peso registado.

#### **2.6. Colheita e armazenamento das amostras sanguíneas**

Durante as consultas foram colhidas, em veia periférica, amostras de sangue para doseamento da PON1 (0,5 a 1 ml) e para realização de hemograma e análises bioquímicas sanguíneas.

As amostras foram colocadas em tubos secos e armazenadas a uma temperatura de refrigeração entre 2 e 8°C durante 30 minutos e, de seguida, centrifugadas (Centrífuga Hermile Z200 M/H) durante 8 minutos a 1100 x g. A amostra de soro obtida foi colocada em tubos *eppendorfs*, que foram armazenados a temperatura de -80°C.

## **2.7. Medição da glucose**

A medição da glucose foi efectuada normalmente após a colheita da amostra sanguínea com um glucómetro (Arkay®) e fitas de medição (Arkay®). Consoante o caso, a medição ocorreu num dos seguintes tempos: C1 (pré-cirúrgico), C2 (pós-cirúrgico imediato) e C3 (alta), R (reavaliação), Q1 (recepção dos doentes), Q2 (após colocação do catéter) e Q3 (entrega do animal ao cuidador).

## **2.8. Determinação da actividade da PON1**

Para a determinação da actividade da PON1 foi necessário utilizar o seguinte equipamento e reagentes: espectrofotómetro *SpectraMAX® 340*, centrífuga Hermile Z200 M/H, placas de 96 poços de poliestireno (fundo plano) (*Greinerlabortechnik®*),  $\text{CaCl}_2$  (cloreto de cálcio) (*Sigma-Aldrich®*, 223506), Trizma HCl (ácido clorídrico) (*Sigma-Aldrich®*, 3253), Trizma Base (*Sigma-Aldrich®*, 1503), acetato p-nitrofenilo (*Sigma-Aldrich®*, 8130), metanol (*Panreac*, 131091) e p-nitrofenol (*Sigma-Aldrich®*, 35836);

A actividade da PON1 sérica foi analisada no laboratório de Farmacologia e Toxicologia da FMV-UL, por espectrofotometria usando a metodologia descrita por Tvarijonaviciute *et al.* (2012), adaptada às condições laboratoriais disponíveis (Inácio, 2015).

Resumidamente, foram utilizados 5 a 10  $\mu\text{l}$  das amostras de soro, que foram incubadas a 37°C com tampão 1 mM  $\text{CaCl}_2$  e 50 mM Trizma HCl/Trizma Base, pH 8,0 e solução de acetato p-nitrofenilo 2,2 mM. A produção de p-nitrofenol resultante da acção da PON1 foi monitorizada no espectrofotómetro durante 6 minutos e a actividade da PON1 foi calculada usando a curva de calibração de p-nitrofenol e expressa em Unidades por unidade de volume (U/ml), no qual 1 Unidade representa 1  $\mu\text{mol}$  de p-nitrofenol formado por minuto.

## **2.9. Análise estatística dos dados**

Todos os dados foram registados em *Microsoft Office® Excel 2010*, enquanto a posterior análise e o tratamento dos resultados foram realizados com uso do programa *R®* – versão 3.1.2.

Quanto à caracterização dos valores de glicémia, nos diferentes períodos temporais, foi efectuada uma análise estatística descritiva, com o cálculo da média e do desvio padrão. Já a análise dos valores da glucose no que toca à normalidade da amostra foi efectuada através do teste de Shapiro-Wilk. O tipo de distribuição da amostra foi avaliado pelo teste de Kruskal-Wallis. Para averiguar se as diferenças entre as médias

obtidas eram estatisticamente significativas foi efectuado o teste de Comparações Múltiplas de Tukey.

A correlação da variação da pontuação do questionário de QoL com a variação dos valores da ECDG ao longo do tratamento e a correlação entre variação dos valores da actividade da PON1 com a variação dos valores da pontuação do questionário de QoL ao longo do tratamento em cada grupo de neoplasias malignas foi realizada através do teste de correlação de Spearman que permitiu caracterizar o tipo de correlação, avaliando a relação entre as duas variáveis escolhidas e a significância estatística da correlação.

O teste de Fisher permitiu identificar se as diferenças entre a variação da actividade da PON1 em animais sobreviventes e não sobreviventes eram estatisticamente significativas.

A curva de sobrevivência em função dos níveis de actividade da PON1 foi obtida por aplicação do estimador de Kaplan Meier. De seguida foi aplicado o teste da família de Harrington & Fleming para inferir se existiam diferenças estatisticamente significativas. Por fim, a correlação dois a dois da variação da pontuação obtida nos blocos temáticos do questionário de QoL e da variação dos níveis de actividade de PON1 ao longo do tempo do tratamento foi realizada igualmente através de uma matriz de correlação usando o teste de correlação de Spearmann.

### **3. Resultados**

#### **3.1. Caracterização da amostra**

A amostra é constituída por 28 animais com neoplasias malignas, cuja idade média é de  $9,9 \pm 3,2$  anos, sendo a idade mínima de 5 anos e a máxima de 17 anos.

Quanto ao género 35,71% (n=10/28) são fêmeas inteiras, 28,57% (n=8/28) são fêmeas esterilizadas, os restantes 35,71% (n=10/28) correspondem a machos inteiros, não existindo nenhum macho castrado (n=0/28).

A caracterização rática é constituída por 11 raças diferentes, das quais se referem: *Boxer* (n=4), *Retriever* do Labrador (n=4), *Golden Retriever* (n=2), havendo ainda raças representadas por apenas 1 indivíduo (n=1) como é o caso do *Caniche Toy*, *Cocker Spaniel*, *Pastor Alemão*, *Podengo Português*, *Rafeiro Alentejano*, *Sharpei*, *Staffordshire Terrier Americano*, *West Highland White Terrier*. A restante amostra foi constituída por cães de raça indeterminada (n=6) e cruzados, um cão cruzado de raça *Beagle* (n=1), um cão cruzado de raça *Retriever* do Labrador (n=1) e dois do tipo *Pitbull* (n=2).

No que concerne ao tipo de neoplasias malignas, estas foram agrupadas em 4 grupos: hematopoiéticas e linfóides (n=11/28), carcinomatosas (n=9/28), sarcomatosas (n=5/28) e o grupo das “mistas” (mais do que uma neoplasia maligna de origem diferente) (n=3/28).

Durante este estudo, como tratamento de abordagem à neoplasia, 12 animais foram submetidos apenas a cirurgia, 12 animais realizaram quimioterapia, 3 animais realizaram ambas e 1 animal esteve apenas internado.

Os registos detalhados da amostra encontram-se presentes no anexo VI.

### 3.2. **Caracterização dos valores de medição da glicémia nos diferentes períodos temporais**

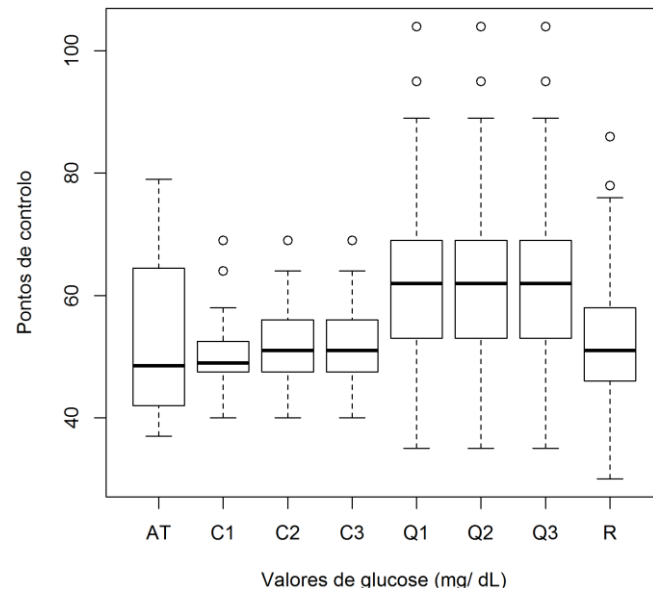
Analisando os valores da glucose desde o diagnóstico até ao tratamento, verificou-se que de, uma maneira geral, os valores se mantiveram tendencialmente próximos, e com valores de hipoglicémia (<80 mg/ dL) (tabela 1 e gráfico 1)

**Tabela 1:** Valores de medição da glicémia nos diferentes períodos temporais

<b>Períodos temporais</b>	<b>Média (mg/ dL)</b>	<b>Desvio padrão</b>
<b>AT</b>	53,25	18,043
<b>C1</b>	50,87	7,91
<b>C2</b>	51,87	8,58
<b>C3</b>	51,87	8,58
<b>Q1</b>	61,04	13,51
<b>Q2</b>	61,04	13,51
<b>Q3</b>	61,04	13,51
<b>R</b>	53,09	13,89

**Legenda:** AT (antes do tratamento); C1 (pré-cirúrgico); C2 (pós-cirúrgico imediato) C3 (alta); Q1 (recepção do animal); Q2 (após a administração do citostático); Q3 (entrega do animal ao cuidador); R (reavaliação)

**Gráfico 1:** Valores de medição da glicemia nos diferentes períodos temporais



**Legenda:** AT (antes do tratamento); C1 (pré-cirúrgico); C2 (pós-cirúrgico imediato) C3 (alta); Q1 (recepção do animal); Q2 (após a administração do citostático); Q3 (entrega do animal ao cuidador); R (reavaliação)  
As barras representam a classificação mediana; as caixas incluem o primeiro quartil e o terceiro quartil; os bigodes representam 1.50\* (ou x) a amplitude interquartil (AIO); círculos representam *outliers*.

O teste de normalidade de Shapiro-Wilk indicou que, os resultados, não apresentam uma distribuição normal ( $p = 0,019$ ) e o teste de Kruskal-Wallis indicou que, não existe igualdade, entre os grupos ( $p = 0,002$ ). Pelo teste de Comparações Múltiplas de Tukey verificou-se que, comparando os valores dos vários tempos dois a dois, as diferenças não foram estatisticamente significativas (tabela 2).

**Tabela 2** -Comparação das médias nos diferentes períodos temporais

Comparação entre as médias	Valor de p	Significância
C1 – AT	1,00	NS
C2 – AT	1,00	
C3 – AT	1,00	
Q1 – AT	0,93	
Q2 – AT	0,93	
Q3 – AT	0,93	
R – AT	1,00	
C2 – C1	1,00	
C3 – C1	1,00	
Q1 – C1	0,09	
Q2 – C1	0,09	
Q3 – C1	0,09	
R – C1	0,99	
C3 – C2	1,00	
Q1 – C2	0,17	
Q2 – C2	0,17	
Q3 – C2	0,17	
R – C2	1,00	
Q1 – C3	0,17	
Q2 – C3	0,17	
Q3 – C3	0,17	
R – C3	1,00	
Q2 – Q1	1,00	
Q3 – Q1	1,00	
R – Q1	0,14	
Q3 – Q2	1,00	
R – Q2	0,15	
R – Q3	0,15	

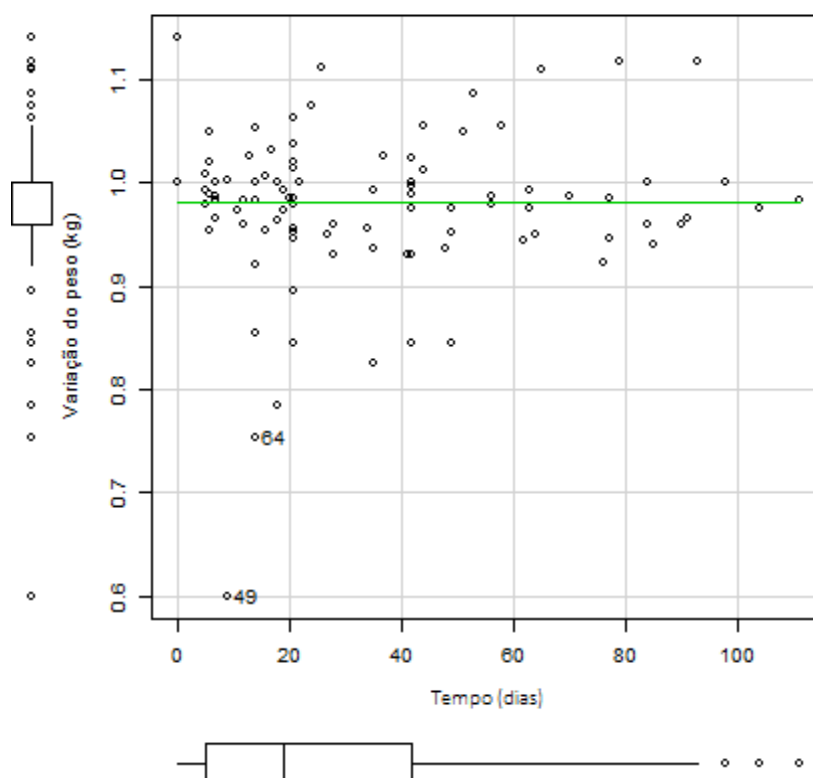
**Legenda:** AT (antes do tratamento); C1 (pré-cirúrgico); C2 (pós-cirúrgico imediato) C3 (alta); Q1 (recepção do animal); Q2 (após a administração do citostático); Q3 (entrega do animal ao cuidador); R (reavaliação); NS (as diferenças encontradas entre as médias não são estatisticamente significativas)

### 3.3. Caracterização da evolução da variação do peso corporal ao longo do tratamento

De uma maneira geral o peso manteve-se constante ao longo do tratamento. No entanto, no caso de doentes cuja duração do tratamento foi além dos 20 dias, houve uma tendência para sofrerem uma perda ligeira entre o 20º e o 40º dia, havendo além desse espaço temporal uma tendência para a estabilização do mesmo (gráfico 2).



**Gráfico 2 - Evolução da variação do peso corporal ao longo do tratamento**



### **3.4. Variação das pontuações de dor obtidas pela ECDG ao longo do tratamento**

Quanto à avaliação da dor verificou-se que, existe uma tendência para decréscimos ligeiros, na variação da pontuação obtida pela ECDG, ao longo do tratamento (gráfico 3)

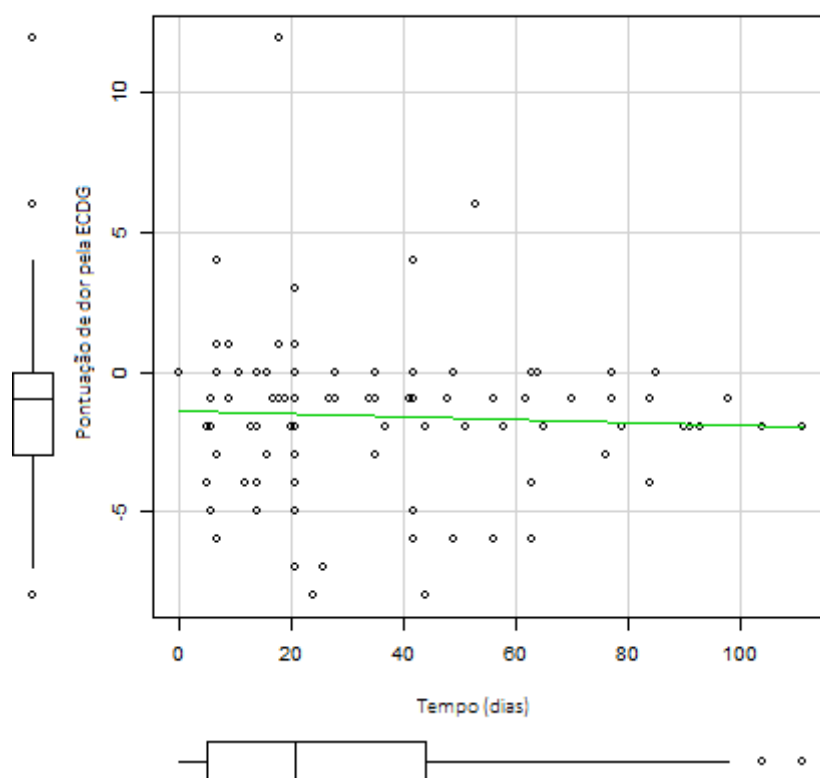
### **3.5. Correlação da variação da pontuação do questionário de qualidade de vida com a variação dos valores da ECDG ao longo do tratamento**

O teste de correlação de Spearman indicou que estes dois procedimentos (questionário de QoL e ECDG) para avaliação da dor, apresentaram uma correlação negativa baixa ( $r = -0,206$ ) e estatisticamente significativa ( $p = 0,048$ ). Assim, quanto menor o valor obtido na escala de Glasgow, menor a sensação dolorosa. Quanto maior a pontuação no questionário de QoL, melhor a QoL do doente.

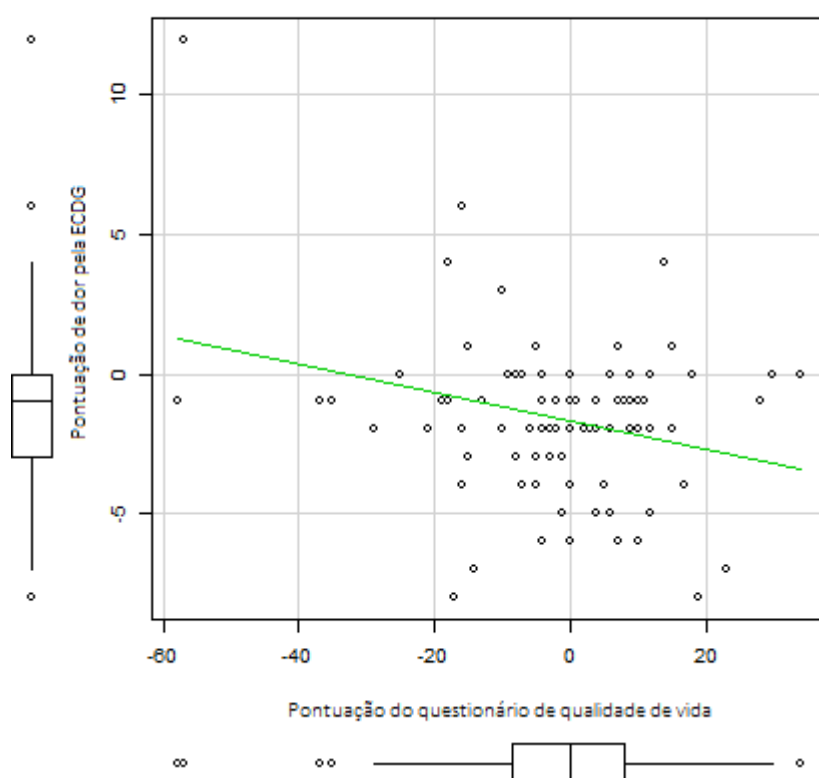
Verificaram-se tendências para aumentos na variação da pontuação do questionário de QoL enquanto que, na variação da pontuação da ECDG, os valores tendencialmente diminuíram, assim a percepção dos donos é aparentemente compatível com a da autora no que toca à avaliação da dor. Também se concluiu que

há uma propensão para a dor ter uma correlação negativa com a QoL, tendo nesta um grande impacto (gráfico 4).

**Gráfico 3** - Variação das pontuações de dor obtidas pela ECDG ao longo do tratamento



**Gráfico 4** - Correlação da variação da pontuação do questionário de QoL com a variação dos valores da ECDG ao longo do tratamento



### **3.6. Avaliação da variação da actividade da PON1 em animais sobreviventes e não sobreviventes**

Quanto à actividade da PON1, ao comparar a variação entre o valor na primeira avaliação e um mês depois, verificou-se que, aparentemente, quando houve aumento da actividade desta morreram 2 doentes (20%), encontrando-se 8 vivos (80%). Já em cenários de decréscimos da actividade da PON1 aparentemente, morreram 8 animais (44,4%), encontrando-se 10 vivos (55,6%). No entanto, segundo o teste de Fisher estas diferenças não são, estatisticamente, significativas ( $p = 0,247$ )

Neste caso foi ainda obtida uma curva de sobrevivência em função dos níveis da PON1, por aplicação do estimador de Kaplan Meier. Verificou-se que perante decréscimos na actividade da PON1, há uma tendência para os animais morrerem mais rapidamente do que perante situações de aumento da actividade. Analisando as probabilidades de sobrevivência, concluiu-se que, tendencialmente ao fim de 77 dias, existe uma probabilidade de 50% dos doentes estarem vivos quando ocorrem aumentos da actividade da PON1. Pelo contrário, quando a actividade desta descrece aparentemente existe apenas uma probabilidade de 50% dos doentes estarem vivos, ao fim de 49 dias. Contudo, as diferenças observadas não são estatisticamente significativas ( $p = 0,195$ ) segundo o teste da família de Harrington & Fleming (gráfico 5)

Por outro lado, ao analisar-se a actividade da PON1, comparando a variação entre o valor na última avaliação e a primeira, ou seja, estendendo-se o período temporal, observou-se que, perante aumentos da enzima, aparentemente 4 doentes morreram (28,6%), encontrando-se 10 vivos (71,4%). Já nas situações de decréscimos na actividade desta, aparentemente 6 doentes morreram (42,9%) e 8 mantiveram-se vivos (57,1%). Novamente, por aplicação do teste de Fisher verificou-se que estas diferenças não são estatisticamente significativas ( $p = 0,694$ ).

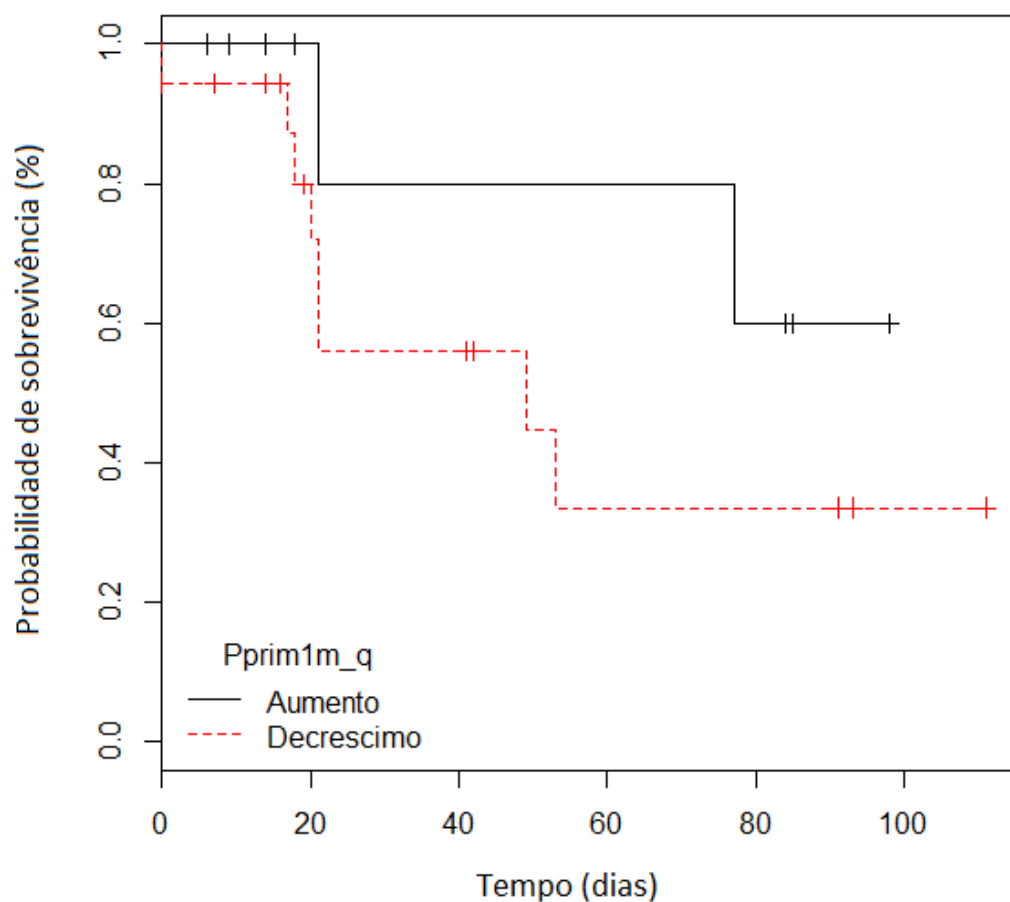
### **3.7. Correlação entre a variação dos níveis de actividade da PON1 com a variação dos valores da pontuação do questionário de Qualidade de Vida ao longo do tratamento em cada grupo de neoplasias malignas**

Pelo teste de correlação de Spearman verificou-se que, a correlação observada entre a variação dos níveis de actividade da PON1 com a variação dos valores da

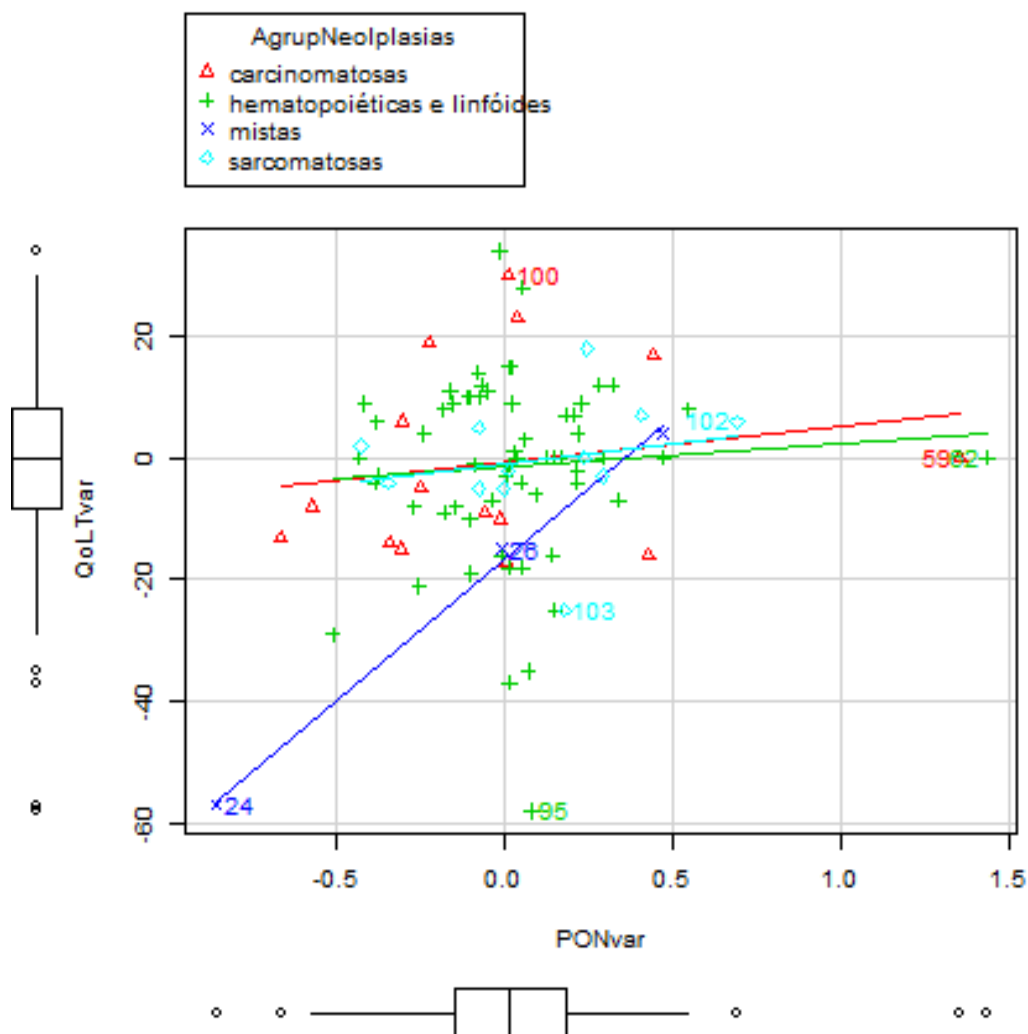
pontuação do questionário de QoL, é fraca ( $r = 0,170$ ) e não é estatisticamente significativa ( $p = 0,106$ ).

De uma maneira geral, observou-se que, nos 4 grupos de neoplasias (carcinomatosas, sarcomatosas, hematopoiéticas e linfóides e mistas), tendencialmente, existiu um aumento na pontuação da QoL à medida que os níveis de PON1 aumentaram, existindo assim uma correlação positiva. Em detalhe, verificou-se que a evolução positiva entre estas variáveis é tendencialmente mais acentuada no grupo de neoplasias mistas, no entanto, tal pode-se verificar devido a ser o que tem com menor número de indivíduos. Nos restantes grupos, a evolução positiva entre as variáveis é muito ligeira (gráfico 6).

**Gráfico 5:** Curva de sobrevivência em função dos níveis da PON1



**Gráfico 6:** Correlação entre a variação dos níveis de actividade da PON1 com a variação dos valores da pontuação do questionário de QoL ao longo do tratamento em cada grupo de neoplasias malignas



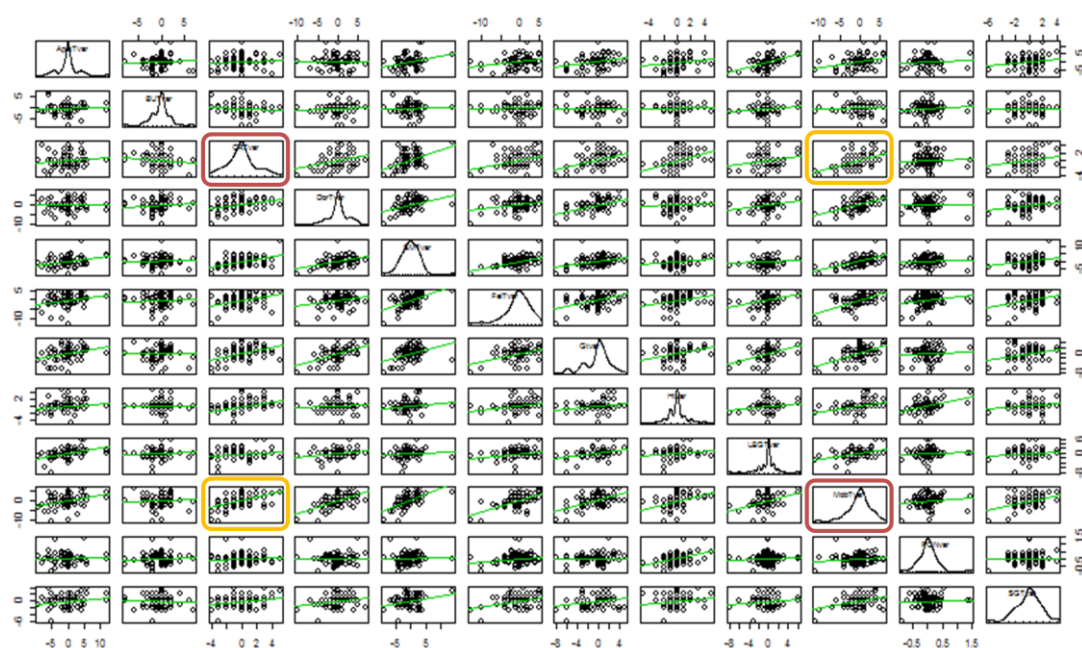
### 3.8. Correlação dois a dois da variação da pontuação obtida nos blocos temáticos do questionário de Qualidade de Vida e da variação dos níveis de PON1 ao longo do tratamento

Através de uma matriz de correlação, usando o teste de Spearman dois a dois, verificaram-se correlações positivas moderadas e estatisticamente significativas entre os blocos de temáticas referentes à/ao:

- Mobilidade com o sistema cardiovascular e respiratório ( $p < 0,0001$  ;  $r = 0,451$ ), com a dor ( $p < 0,0001$ ;  $r = 0,437$ ), com o estado mental ( $p < 0,0001$ ;  $r = 0,559$ ) e com a higiene ( $p < 0,0001$ ;  $r = 0,531$ ) (gráficos 7, 8, 9 e 10, respectivamente);
- Estado mental e a felicidade ( $p < 0,0001$ ;  $r = 0,443$ ) (gráfico 11);

Por outro lado, não se verificou correlação entre a variação das pontuações de cada bloco temático e a variação dos níveis de PON1 ao longo do tratamento.

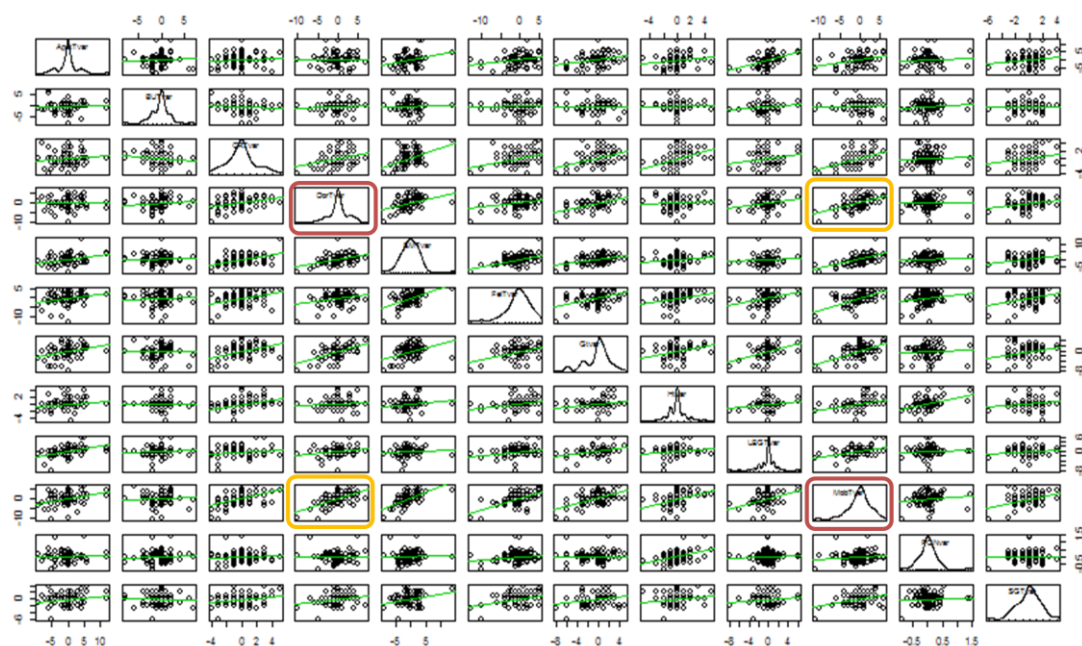
**Gráfico 7:** Correlação entre a variação da pontuação obtida nos blocos temáticos entre a “Mobilidade” e o “Sistema cardiovascular e respiratório”



**Legenda:**

- Gráficos de distribuição da variação da pontuação obtida nos blocos temáticos
- Correlação entre a variação da pontuação obtida nos blocos temáticos

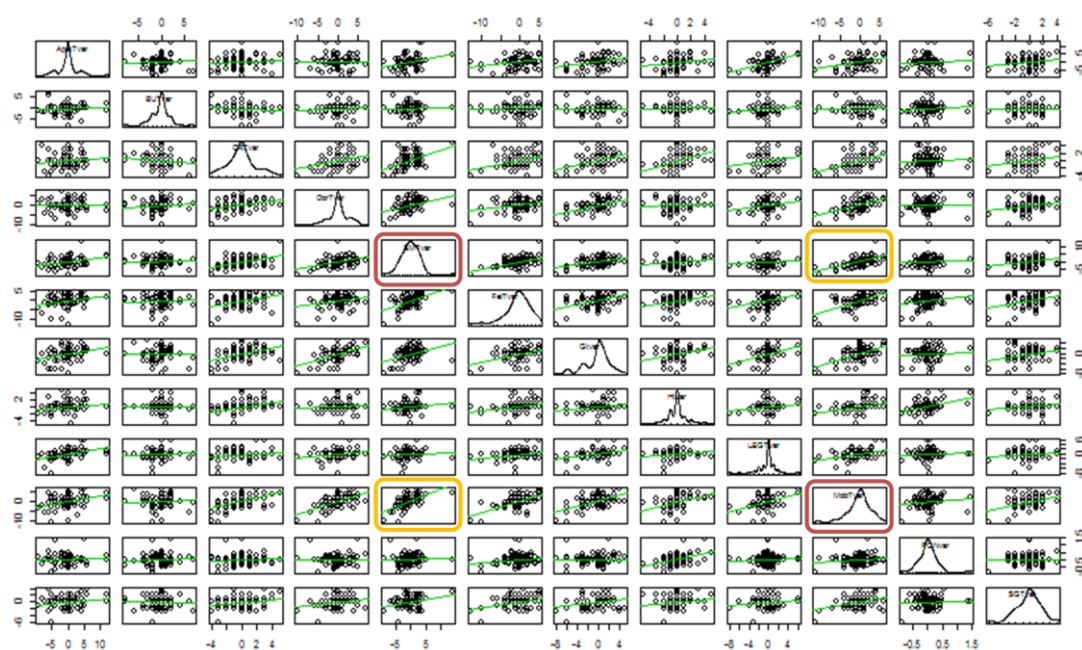
**Gráfico 8:** Correlação entre a variação da pontuação obtida nos blocos temáticos entre a “Mobilidade” e a “Dor”



**Legenda:**

- Gráficos de distribuição da variação da pontuação obtida nos blocos temáticos
- Correlação entre a variação da pontuação obtida nos blocos temáticos

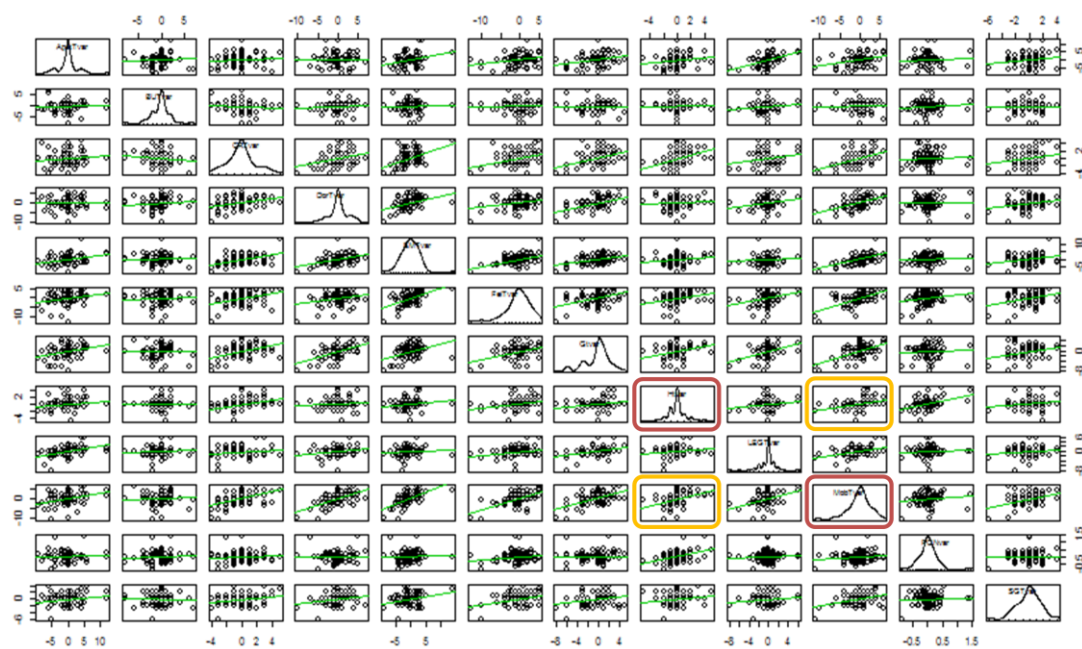
**Gráfico 9:** Correlação entre a variação da pontuação obtida nos blocos temáticos entre a “Mobilidade” e o “Estado mental”



**Legenda:**

- Gráficos de distribuição da variação da pontuação obtida nos blocos temáticos
- Correlação entre a variação da pontuação obtida nos blocos temáticos

**Gráfico 10:** Correlação entre a variação da pontuação obtida nos blocos temáticos entre a “Mobilidade” e a “Higiene”

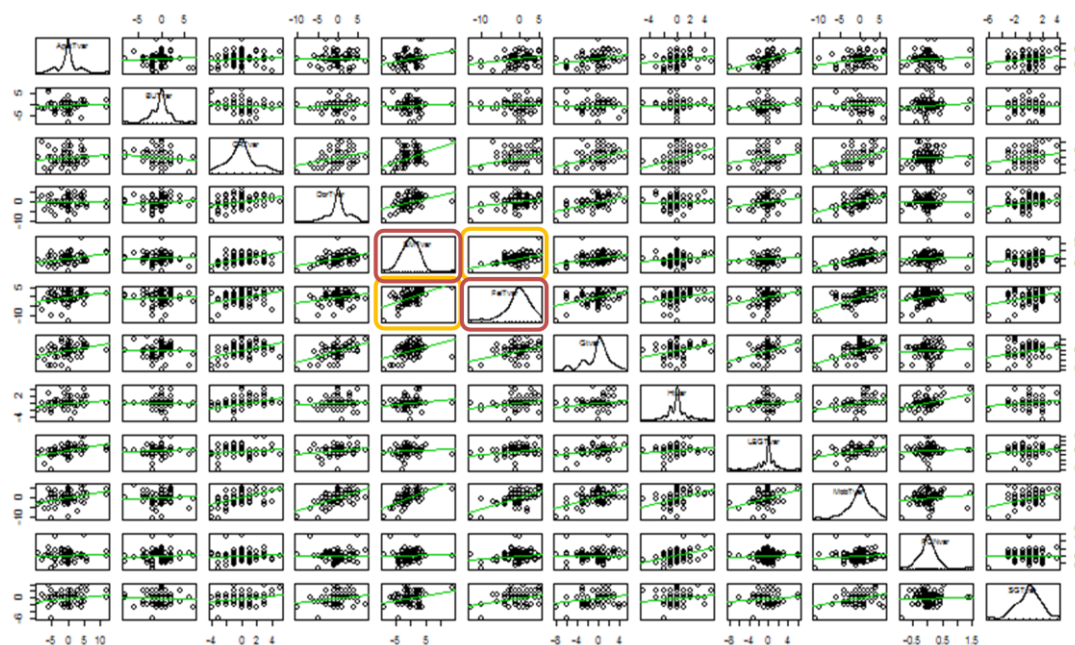


**Legenda:**

- Gráficos de distribuição da variação da pontuação obtida nos blocos temáticos
- Correlação entre a variação da pontuação obtida nos blocos temáticos



**Gráfico 11:** Correlação entre a variação da pontuação obtida nos blocos temáticos entre o “Estado Mental” e a “Felicidade”



**Legenda:**

- Gráficos de distribuição da variação da pontuação obtida nos blocos temáticos
- Correlação entre a variação da pontuação obtida nos blocos temáticos

## 4. Discussão

### 4.1. Caracterização da amostra dos doentes oncológicos

O cancro, na sua grande maioria, é uma doença da senescência. À medida que o organismo envelhece as probabilidades de desenvolver divisões celulares aberrantes aumentam e as vias imunológicas normais, que detectam e erradicam estas células aberrantes, tornam-se menos eficazes. Tendo por base a taxa de replicação da maioria das células somáticas nos tumores sólidos, também foi postulado que são necessários dois terços da vida de um indivíduo para uma única célula maligna se tornar clinicamente num tumor (Henry & Higginbotham, 2010).

Apesar de variações raciais, o cão é considerado um animal de meia idade aproximadamente entre os 7 e os 8 anos de idade (AAHA, 2005), o que se verifica na amostra populacional estudada, na qual a idade média é de  $9,9 \pm 3,2$  anos, tal como num estudo sobre a aplicação do *CBPI* nos cães com cancros ósseos e num estudo de avaliação do *stress* oxidativo em doentes oncológicos, na qual a idade média da amostra foi também de 9 anos. Foi também verificada uma situação semelhante num



estudo que desenvolveu um questionário para avaliar doentes oncológicos, num ensaio para avaliação do perfil antioxidante do doente oncológico canino (idade média de  $8.1 \pm 2.8$ ) e num estudo de avaliação dos efeitos secundários da quimioterapia e o seu impacto na qualidade de vida (9,7 anos) (Plavec *et al.*, 2008; Brown, Boston, Coyne & Farrar, 2009; Iliopoulou *et al.*, 2013; Macotpet *et al.*, 2013; Silveira, 2016).

Por outro lado, deve ser tido em conta o impacto hormonal na oncogénese. No caso dos tumores mamários são afectadas, principalmente, cadelas inteiras de meia-idade a geriátricas, com um aumento da incidência a começar, aproximadamente, aos 6 anos (Henry & Higginbotham, 2010). Na amostra estudada estão presentes fêmeas com carcinomas mamários (n=5), das quais apenas uma era esterilizada, com 12 anos de idade, sendo as restantes inteiras.

No caso dos linfomas, o papel do género na etiologia ainda é incerto, apesar de estar referido que, à semelhança do que ocorre no Homem, os machos apresentam maior predisposição (Henry & Higginbotham, 2010). No presente estudo apenas se registam dois casos de linfoma, um num macho e outro numa fêmea inteira.

Quanto à predisposição rácica, a maioria dos cães de raça e mesmos os cruzados apresentam alguma predisposição para anomalias específicas de natureza familiar ou genética (HSVMA, 2011). Na área oncológica está registada a predisposição da raça *Boxer* para os linfomas, mastocitomas, sertolinomas e carcinomas espinocelulares; o *Retriever* do Labrador para os hemangiossarcomas, linfomas e melanomas; o *Golden Retriever* para os hemangiossarcomas e linfomas; o Pastor Alemão para os hemangiossarcomas, linfomas e osteossarcomas; o *Staffordshire Terrier Americano* para os hemangiossarcomas; o *West Highland White Terrier* para os carcinomas das células de transição da bexiga, assim como o *Beagle*, que, além desta neoplasia, apresenta predisposição para linfomas (HSVMA, 2011). Tal como na bibliografia, na amostra verificou-se a presença de linfomas e mastocitomas em *Boxers* (n=1 em ambos os casos) e hemangiossarcomas em *Golden Retrievers* (n=1).

Outros estudos de avaliação da QoL de doentes oncológicos, identificaram um padrão rácico idêntico ao da amostra estudada, nomeadamente as raças: *Retriever* do Labrador, *Golden Retriever*, *Boxer*, Pastor Alemão, Caniche, *Cocker Spaniel* e tipo *Pitbull* (Brown *et al.*, 2009; Winter *et al.*, 2009; Lynch, Savary-Bataille & Argyle, 2010; Iliopoulou *et al.*, 2013; Macotpet *et al.*, 2013; Silveira, 2016).

Por fim, a maior percentagem de animais de raça pura do que animais indeterminados/cruzados (28,57%) neste estudo é semelhante ao observado na aplicação do CBPI onde a percentagem destes últimos é de 26% (Brown *et al.*, 2009), e no estudo de Macotpet *et al.* (2013) onde também se verifica uma maior percentagem de cães de raça pura (58,75%).

#### **4.2. Caracterização da evolução da variação do peso corporal ao longo do tratamento**

Os tumores, tal como os parasitas, desenvolvem-se num hospedeiro e fazem a sua nutrição através do organismo do mesmo. Este sofre então de subnutrição e mau funcionamento dos órgãos devido ao crescimento tumoral e à presença de metástases (Saker, 2010).

No estudo presente verificou-se uma aparente diminuição do peso, entre o 20º e o 40º dia, nos doentes com uma duração maior dos tratamentos, o que pode ser causada pela síndrome de caquécia oncológica, secundária a efeitos directos de malignidade ou da terapêutica, ou mesmo por razões não oncológicas, como o tipo de plano nutricional adoptado. Segundo um estudo sobre a avaliação da QoL, no tempo decorrido entre o diagnóstico e a terceira semana de tratamento com quimioterapia, verificou-se que, o apetite, é um factor de previsão importante para o bem-estar do doente, sendo também extremamente relevante para a condição corporal (Iliopoulou *et al.*, 2013).

O acompanhamento e registo do peso e da condição corporal são de extrema importância, principalmente para evitar casos de caquécia, muitas vezes associados a doentes oncológicos. Ao garantir um bom acompanhamento nutricional, principalmente nos períodos de tempo que se verificaram mais críticos, garante-se também uma melhoria na QoL, um aumento da eficácia do tratamento oncológico e um aumento do tempo de sobrevivência.

Os factores chave na nutrição oncológica nos cães e gatos passam por um bom aporte de hidratos de carbono solúveis, fibra, proteína, arginina, gordura e ácidos gordos  $\Omega$ -3, mas também é importante suplementar as necessidades energéticas do animal (calorias) de forma a manter a condição corporal ideal (Forrester, Roudebush & Davenport, 2010).

Deve-se ter atenção que, as medidas de produtividade básicas, como por exemplo, o *intake* alimentar, são as mais fáceis de avaliar, pelo menos nos casos de um único animal em casa. No entanto, estas medidas não reflectem o que lhe está a acontecer no momento, ao invés estas exprimem o que tem ocorrido nos intervalos entre as observações (Weary *et al.*, 2006).

Assim sendo, nos períodos em que se verificarem, tendencialmente, maiores perdas de peso, convém que o Médico Veterinário garanta um bom suporte nutricional. Nesta fase, os objectivos gerais para cada doente devem ser otimizar a QoL, manter uma boa condição corporal, evitar complicações metabólicas da alimentação, atrasar a progressão da caquécia e substituir os nutrientes perdidos devido à doença e/ou tratamento (Saker, 2010).

A avaliação nutricional dos animais tem-se tornado uma área importante em crescimento, sendo que, de futuro, deverá ser tida em consideração no questionário de QoL, aferindo-se assim, qual a dieta seguida pelos animais, de forma a sugerir alterações importantes na dieta, tal como a necessidade de suplementação.

#### **4.3. Caracterização dos valores da glicémia ao longo do tratamento**

Alguns estudos imagiológicos, com a tomografia por emissão de positrões (PET) demonstraram que, a taxa de consumo de glucose, pode ser directamente relacionada com a agressividade do cancro, podendo ser utilizada como indicador de prognóstico. Além disso, as taxas elevadas de consumo de glucose poderão explicar porque é que um estado hipoglicémico pode surgir num doente com tumores de grandes dimensões (Bresnick, 1997).

Apesar do aumento da glicólise ser considerado, normalmente, uma consequência da adaptação das células cancerosas a condições microambientais extremas, existe uma suspeita do seu papel na invasão tumoral (Gatenby & Gawlinski, 2003; Gatenby & Gillies, 2004). Recentemente, colocou-se a hipótese de que o aumento, do consumo de glucose nas lesões metastáticas, não ocorre para produção de energia, mas antes para produção de ácido, o que confere às células cancerosas uma vantagem metabólica para a invasão (Gatenby, Gawlinski, Gmitro, Kaylor & Gillies, 2006; Gatenby & Gillies, 2008). Depois, as próprias células cancerosas podem progredir no sentido do gradiente ácido peritumoral e substituir, progressivamente, as zonas de tecido saudável (Verrax *et al.*, 2009).

Na interpretação dos níveis de glicémia registados (tabela 1 e gráfico 1) há que considerar que a medição realizada foi efectuada com um glucómetro, metodologia que, normalmente, apresenta valores de glicémia menos precisos, 18-36 mg/dL inferiores aos obtidos por métodos laboratoriais e que os valores do hematócrito podem influenciar as determinações (Rand & Marshall, 2005; Knottenbeld, 2005).

A hipoglicémia faz parte dos síndromes paraneoplásicos, apesar da causa mais maligna ser o insulínoma, embora se encontre registada em casos de linfomas, carcinomas hepatocelulares e hepatomas, tumores intestinais do músculo liso, hemangiossarcomas, adenocarcinomas das glândulas salivares, leiomiomas e leiomiiossarcomas, mieloma múltiplo, adenocarcinomas renais e melanomas orais (Mellanby, 2010; Chun, 2010). Na amostra estudada verificou-se uma hipoglicémia constante, que a ser de origem oncológica, pode ser explicada pela produção ectópica de factores semelhantes à insulina, como foi afirmado por Mellanby (2010). No entanto, esta origem maligna só poderia ser confirmada se os níveis de insulina ou de factores semelhantes à insulina fossem determinados e se se apresentassem

elevados (Ogilvie, 2001). Verificou-se ainda que, na amostra estudada, estavam presentes algumas das neoplasias associadas a hipoglicémia mencionadas anteriormente, tais como linfomas (n=2/28), um hemangiossarcoma (n=1/28) e um melanoma oral (n=1/28).

#### **4.4. Avaliação da dor pela Escala composta de dor de Glasgow**

##### **4.4.1. Correlação da variação da pontuação do questionário de qualidade de vida com a variação dos valores da ECDG ao longo do tratamento**

A avaliação psicológica e emocional do doente, feita quer pelo médico veterinário, quer pelo cuidador, pode estar sujeita a alguma subjectividade, a um efeito placebo ou mesmo a algum antropomorfismo (Iliopoulou *et al.*, 2013). Nesse cenário, seria expectável uma discordância entre o dono e o clínico nestas observações. No entanto, tal não se verificou no estudo agora apresentado, uma vez que, a correlação entre ambas é negativa, apoiando a visão quer do clínico quer do cuidador, ou seja, perante pontuações baixas obtidas na ECDG (menor dor), pela avaliação da autora, obtiveram-se pontuações elevadas no questionário de QoL, pela avaliação dos cuidadores (maior QoL).

O envolvimento destes nas reavaliações é crucial (Fan & Lorimier, 2005). No entanto, os resultados obtidos podem conter alguns erros de avaliação dos mesmos, por considerarem as alterações comportamentais com demasiado optimismo ou pessimismo, devido a avaliações realizadas sob *stress*, como pode ocorrer no momento em que se conhece o diagnóstico de doente oncológico, referindo assim, um maior sofrimento do animal, ou por outro lado, podem revelar inapropriadamente excesso de optimismo, negando certos padrões comportamentais do seu animal, quando este não reage ao tratamento oncológico (Iliopoulou *et al.*, 2013).

Futuramente, seria de grande interesse analisar mais profundamente o impacto do estado psicológico dos cuidadores nas respostas aos questionários de QoL para compreender quão tendenciosas (enviesadas) poderão ser as respostas. O bloco temático “Ligação emocional do cuidador” poderá ser explorado de forma mais profunda para auxiliar a resolução destas questões abertas. O estudo de Tzannes, Hammond, Murphy, Sparkes e Blackwood (2007) fez essa análise mais aprofundada da opinião dos cuidadores num estudo em gatos a fazer tratamento quimioterápico e concluiu que, a maioria destes estava satisfeito por ter optado pela realização do tratamento e que voltaria a repetir a mesma decisão, mostrando ser aceitável uma redução da QoL em relação ao “período pré-doença”. Já no caso do estudo preliminar

de Mellanby, Herrtage e Dobson (2003) foi notório que, o bem-estar dos doentes em quimioterapia, foi tão boa quanto antes do diagnóstico de linfoma e que no caso dos animais com outros sinais clínicos presentes, além da linfadenopatia, inclusivamente verificou-se a sua melhoria neste campo. Da mesma forma que no estudo de Tzanes *et al.* (2007) a maioria dos cuidadores repetiria o tratamento escolhido de futuro no mesmo cenário, não apresentando arrependimentos por aderir à quimioterapia para tratar o seu animal. Em suma, apesar de possíveis complicações durante o tratamento, estes resultados demonstraram que, a maioria dos responsáveis ficou satisfeita com a QoL do seu animal durante a quimioterapia (Mellanby *et al.*, 2003). Por último, no estudo de Bowles *et al.* (2010) por comparação com as pontuações desta antes do diagnóstico com as pontuações durante o tratamento, apesar dos doentes apresentarem uma redução nas últimas, a QoL pré-tratamento melhorou significativamente.

Por outro lado, se os médicos veterinários fossem afectados por um antropomorfismo excessivo ou se projectassem o estado emocional para os seus doentes, a sua capacidade para fazerem decisões clínicas correctas e planos de tratamento apropriados ficaria comprometida. Assim, é esperado que, os clínicos, estejam treinados para realizarem avaliações objectivas (Iliopoulou *et al.*, 2013).

#### **4.4.2. Variação das pontuações de dor obtidas pela ECDG ao longo do tratamento**

A alteração no valor das pontuações obtidas pela ECDG entre a primeira e a última avaliação (tendência para valores menores), sugere que este instrumento é capaz de responder a alterações no estado de saúde do animal à medida que a doença progride, tal como o proposto por Brown, Boston, Coyne & Farrar (2009). Por outro lado, o decréscimo na variação das pontuações verificado ao longo do tempo em comparação com a primeira avaliação, pode dever-se ao tempo de observação, sendo que poderá ser necessária uma reavaliação durante um período de tempo mais longo para se observar a restauração completa do bem-estar do animal e consequente diminuição da dor.

Outra hipótese é o facto de a quimioterapia ser responsável por alguma diminuição do bem-estar e assim, uma avaliação com a ECDG, algum tempo após o último tratamento poderá ser mais elucidativa do retorno ao bem-estar do animal e menor grau de dor (Iliopoulou *et al.*, 2013).

#### **4.5. Avaliação da variação da actividade da PON1 em animais sobreviventes e não sobreviventes**

Nas curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier obtidas (gráfico 5) pôde observar-se que, o prognóstico para as situações de níveis de actividade da PON1 baixos é, aparentemente, pior do que no caso de níveis de actividade elevados. Estes resultados estão em concordância com os de Tome *et al.* (2005) nos casos de linfoma no Homem, sugerindo que o grupo de doentes com pior prognóstico é o que apresenta uma expressão reduzida das enzimas antioxidantes.

Os níveis baixos de actividade da PON1 indicam um prognóstico reservado a curto prazo, mas um pico súbito na actividade desta durante o tratamento também pode ter o mesmo significado, devido a resistência à quimioterapia ou a transformações das células cancerígenas (Peroja *et al.*, 2012). No entanto, neste caso seria necessária uma amostra maior que permitisse obter conclusões com maior significância estatística a partir dos resultados obtidos.

Se os doentes apresentarem um pico de actividade da PON1 próximo da data da morte antes ou durante o tratamento quimioterápico, e se os doentes em remissão não apresentarem este pico, pode haver tempo para alterações precoces no que toca a estratégias do tratamento para aumentar a vida do doente, para garantir a qualidade da mesma e para resguardá-lo de sofrimento desnecessário.

Convém recordar que o, *stress* oxidativo, pode ser influenciado por diversos factores, nomeadamente, pelos fármacos usados no tratamento do cancro em si e no manejo da dor do doente, como os AINEs. Sun, Huang, Mackenzie & Rigas (2011) obtiveram achados importantes no seu estudo, pois os AINEs induziram um estado de *stress* oxidativo que foi acompanhado por duas alterações citocinéticas importantes, a indução da apoptose e a supressão da proliferação. Esta indução de *stress* oxidativo parece ocorrer apenas no tecido tumoral e não no normal.

Os resultados de Sun *et al.* (2011) enfatizam claramente o papel do *stress* oxidativo nas acções farmacológicas dos compostos anti-tumorais que, na sua maioria, apresentam este efeito como chave de actuação. Existem alguns compostos, como a vimblastina, a cisplatina, a doxorrubicina, que exibem actividade anti-tumoral, como a activação da morte celular apoptótica (Fang, Nakamura & Yver, 2007; Rigas & Sun, 2008). Estes compostos, assim como os AINEs, foram usados no presente estudo, pelo que se deve ter espírito crítico na análise dos resultados obtidos e considerar que apesar dos níveis baixos de actividade de PON1 (maior *stress* oxidativo), a QoL pode não estar a ser afectada e, pelo contrário, o tratamento pode estar a ser bem-sucedido. Assim, na análise dos resultados dos níveis de actividade da PON1, devem

ser considerados uma série de factores e não, unicamente, os directamente relacionados com o tumor.

Contudo, através da interpretação das curvas torna-se patente que, o *stress* oxidativo, poderá ter um papel importante na oncogénese, assim como na morbilidade e na mortalidade dos doentes oncológicos, tal como afirmado por Winter *et al.* (2009).

#### **4.6. Correlação entre a variação da actividade da PON1 e a variação das pontuações do questionário de Qualidade de Vida ao longo de tratamento em cada grupo de neoplasias malignas**

Tal como no estudo realizado por Iliopoulou *et al.* (2013) também no nosso estudo se identificou uma tendência para que, após o tratamento, os doentes oncológicos apresentem uma QoL melhor.

Cafazzo *et al.* (2014) afirmaram que os cães que realizaram passeios regulares, os que apresentaram menor frequência de comportamentos anormais e/ou estereotipados e os mais relaxados devido a uma maior sociabilização e mesmo devido a uma permanência em jaula, embora com alterações de decúbito, apresentaram uma capacidade antioxidante total e um nível de bem-estar mais elevados.

Apesar da informação sobre a capacidade antioxidante, por si só, não ser suficiente para retirar conclusões sobre o *stress* oxidativo, os seus níveis elevados serão sem dúvida benéficos em condições de *stress* (Constantini & Verhulst, 2009; Cafazzo *et al.*, 2014).

No estudo agora apresentado verificaram-se aumentos da QoL ao longo do tempo, associados a aumentos da PON1 o que poderá assim ser indicativo da diminuição do *stress* oxidativo e consequente aumento da capacidade antioxidante total (Constantini & Verhulst, 2009; Cafazzo *et al.*, 2014).

Assim, à semelhança do ocorrido no estudo de Cafazzo *et al.* (2014), parece existir um potencial contributo para o bem-estar a cargo da mobilidade, do estado mental e da felicidade do animal.

#### **4.7. Correlação dois a dois da variação da pontuação obtida nos blocos temáticos do questionário de qualidade de vida e da variação dos níveis de actividade da PON1 ao longo do tratamento**

Não é propósito da avaliação da QoL em oncologia conduzir a discussões, mas sim, quantificar as experiências subjectivas, associadas ao tratamento, que afectam os benefícios ou danos clínicos no geral (Movsas, 2003).

Neste estudo destacaram-se alguns blocos temáticos importantes pelas diversas correlações com outros blocos, nomeadamente: a mobilidade, o estado mental e a felicidade.

No caso da mobilidade é referido por Cafazzo *et al.* (2014), que uma das variáveis que mais contribuiu para a melhoria do bem-estar em cães, é a possibilidade de saírem da jaula e darem um passeio. Por outro lado, a diminuição, em frequência ou magnitude, de certos comportamentos é um tipo de resposta à dor (Weary *et al.*, 2006). A letargia é, há muito tempo, considerada um sinal de dor nos animais, e os estudos da dor incluem, muitas vezes, questões relativas ao grau de actividade reduzida (Mortan & Griffiths, 1985; Roughan & Flecknell, 2003).

A imobilização é um factor de risco para a dor hiperalgésica após cirurgia. O alívio eficaz da dor dinâmica facilita a mobilidade e consegue assim, melhorar os resultados após a cirurgia (Breivik *et al.*, 2008).

A relação que o bloco temático da mobilidade apresenta com os restantes blocos está em conformidade com um estudo, no qual a gravidade da dor causa interferências funcionais que, por sua vez, prejudicam a QoL em geral (Hwang, Chang & Kasimis, 2002). Por isso, as condições crónicas e dolorosas podem afectar o comportamento por causarem dor e, também, por causarem limitações físicas (Wiseman, Nolan, Reid & Scott, 2004).

Por outro lado, o estudo de Bowles *et al.* (2010) apontou que, nos tratamentos de quimioterapia paliativa, os principais efeitos secundários da quimioterapia verificados foram o cansaço e a letargia (n= 15/47) e o estudo de Silveira (2016) numa amostra de 14 canídeos, demonstrou que os donos avaliaram 3 ocasiões (8,57%) de cansaço muito pouco frequente, 3 ocasiões (8,57%) de cansaço pouco frequente, 7 ocorrências (20%) de cansaço frequente e, por fim, 3 situações (8,57%) de cansaço diário. Tal reforça assim, os resultados do presente estudo no qual a mobilidade e o sistema cardiovascular e respiratório, - onde são questionados estes efeitos secundários - são blocos temáticos de extrema importância, quer pela idade (avançada) dos animais, quer pelos efeitos dos tratamentos, devendo por isso, dar-se especial atenção na avaliação destes campos.

De futuro, seria interessante analisar as causas de alteração na mobilidade dos doentes para averiguar se a sua origem, é oncológica ou não. Isto porque podem tratar-se de duas afecções, o cancro em si e a dor que surgiu através do mesmo, ou que poderia já existir devido, por exemplo, a problemas articulares degenerativos, uma vez que o cancro afecta principalmente animais séniores (Felisberto, 2016).

Quanto à área emocional, os resultados obtidos demonstraram uma dependência entre o estado mental e a felicidade. Salientando a importância destes dois no doente



oncológico, verificou-se num estudo de medicina humana, à semelhança do que ocorreu neste trabalho, que o bem-estar emocional e a ansiedade são parâmetros importantes a verificar nas reavaliações, contribuindo assim para a percepção da eficácia do manejo da dor (Hwang, Chang, Fairclough & Kasimis, 2002). Estes autores afirmaram que a avaliação da QoL sugere que o bem-estar emocional é um factor de previsão importante que indica a necessidade de outras intervenções, para além das terapêuticas no manejo da dor. Independentemente da origem da dor é muito importante o apoio que os cuidadores dão ao animal doente, também no que respeita ao TLC, à adaptação das rotinas e espaços ao estado de saúde do doente e acima de tudo à criação de um ambiente estimulante que evite que o seu estado se deteriore.

As correlações encontradas no trabalho agora apresentado apontam para a importância de certos domínios referidos no questionário, à semelhança do que se verificou num estudo, na qual foi desenhado um questionário de QoL para cães, e cujas temáticas mais importantes para os cuidadores foram: a vitalidade, a dor, a aflição e a ansiedade (Reid *et al.*, 2013). Esta última, assim como a aflição e a vitalidade são parâmetros avaliados no bloco temático “Estado Mental” do questionário aplicado pela autora. Já a dor, constitui um dos blocos temáticos do questionário e também permite a avaliação da aflição e da ansiedade do doente.

No presente estudo verificou-se a importância nos tratamentos dos blocos temáticos da mobilidade, da dor, do estado mental e da felicidade do doente oncológico e a sua influência entre si, ao longo do tempo, tal como no estudo de Hwang *et al.* (2002), na qual o objectivo foi a criação de uma escala para o prognóstico da dor oncológica, verificando-se que os principais factores de previsão na semana 1 da avaliação dos doentes, foram os componentes da dor, a ansiedade, depressão, o bem-estar psicológico, físico e emocional. Na semana 2 da avaliação os principais factores de previsão foram, novamente, os componentes da dor, a depressão, o bem-estar emocional. Assim, em nas 2 semanas desse estudo, os factores de previsão identificados em comum foram: a gravidade da dor sentida, a depressão e o bem-estar emocional

Num estudo de medicina veterinária por Iliopoulou *et al.* (2013), identificaram-se factores de previsão, tais como o nível de actividade, a mobilidade, apreciação da sua vida, percepção da dor, felicidade e se o animal tem brincado o suficiente – itens igualmente questionados nos blocos temáticos que se mostraram mais relevantes no estudo agora apresentado.

As alterações nos blocos temáticos da mobilidade e da felicidade apresentam variáveis facilmente identificáveis para os cuidadores. Os resultados deste estudo estão de acordo com os obtidos por Boissy *et al.* (2007), que argumentam que os

comportamentos de brincadeira estão entre os indicadores mais promissores e convenientes de uma boa QoL nas espécies de laboratório e de pecuária; e com os de Iliopoulou *et al.* (2013) que identificaram a vontade de brincar e os níveis de actividade como factores de previsão importantes e facilmente identificáveis, pois um cão que se sintasse bem fisicamente, tem mais probabilidade de se movimentar e brincar mais e de ter um comportamento idêntico ao que tinha antes do diagnóstico da doença oncológica. A maioria dos cuidadores e clínicos vai assumir que um cão com dor e prostrado não irá apresentar níveis de actividade elevados ou vontade de brincar. Estes comportamentos são facilmente observáveis e quantificáveis, tornando-os indicadores mais fiáveis para a avaliação da QoL. Estas associações reforçam a noção de que os questionários de QoL devem apontar para alterações que o cuidador consiga identificar, comparar e quantificar (Iliopoulou *et al.*, 2013).

Uma vez que, os comportamentos altamente motivantes, são muito recompensadores, será um factor de *stress* grave a privação dos mesmos. Ao mesmo tempo, alguns destes comportamentos não são uma prioridade imediata e elevada porque apresentam uma compensação a longo prazo. O comportamento de brincar apenas ocorre quando outras necessidades sejam atendidas. Por isso mesmo, a ocorrência de comportamentos de brincar ou outros sinais típicos de satisfação indicam que o animal não está privado de fontes importantes de prazer e que outras necessidades estão a ser supridas. Estas são as razões porque estes comportamentos parecem ser bons indicadores de bem-estar (Boissy *et al.*, 2007).

Ao longo das avaliações dos doentes foi observado que podem ocorrer alterações do estado mental, podendo o animal adquirir uma postura mais prostrada ou por outro lado mais ansiosa. Faustino & Lallo (2015) estudaram a forma como a dor oncológica pode influenciar a QoL de uma amostra canina de fêmeas com tumores mamários e também reforçam a importância das alterações no temperamento, pois verificaram a presença de alguma ansiedade nos doentes com manifestações de agressividade aumentada, isolamento e irritabilidade.

A presença e o envolvimento dos cuidadores são, sem dúvida, importantes principalmente, porque contribuem em muito para a melhoria da resposta em alguns dos principais blocos temáticos, como a mobilidade, o estado mental e a felicidade, apoiando assim os estudos de Tuber *et al.* (1996), Hennessy *et al.* (1998), Hennessy *et al.* (2002), Hennessy, Voith, Hawke, Young, Centrone & McDowell (2002), McGreevy *et al.* (2005), Coppola *et al.* (2006) e de Cafazzo *et al.* (2014),

À semelhança de outros estudos, verificou-se uma boa adesão por parte dos cuidadores na participação activa deste projecto. Os mesmos compreendem que os seus animais podem beneficiar directamente ao participarem nestes ensaios e que

estes fornecem informações úteis para tratamentos futuros de outros animais (Brown *et al.*, 2009).

A correlação observada entre a variação dos níveis de actividade da PON1 com a variação dos valores da pontuação do questionário de QoL é positiva, fraca e não é estatisticamente significativa. Apesar disso, foi feita posteriormente uma análise estatística na tentativa de determinar se algum dos blocos temáticos especificamente apresentaria correlação com os níveis de actividade da PON1. Apesar destes níveis apresentarem uma correlação com a variação dos valores do questionário de QoL, tal não se verificou em particular com qualquer um dos blocos temáticos, não sendo possível estabelecer aparentemente uma correlação directa entre determinados parâmetros e compreender assim, qual o nível de impacto destes nos níveis de actividade da PON1.

## **5. Limitações do estudo**

Uma das principais limitações do estudo, foi sem dúvida, a dimensão da amostra, assim como a sua heterogeneidade no que toca ao tipo de neoplasia maligna, o que dificultou a análise estatística.

Em parte estas limitações resultaram do período de tempo disponível, assim como da casuística do local. O facto do estudo ter sido limitado a um único local (HEFMV - UL), implica que seja necessário ter algum cuidado na interpretação dos resultados obtidos que não deverão ser generalizados a todos os doentes oncológicos caninos, uma vez que os procedimentos e equipamentos agora utilizados podem ser diferentes noutros locais onde se efectuem estudos idênticos.

Em relação à avaliação da dor, todas as avaliações com uso da ECDG foram realizadas única e exclusivamente pela autora. Ter apenas um observador no estudo garante que as tendências do mesmo se mantêm, no entanto, apenas um avaliador pode contribuir para uma avaliação incorrecta, exactamente devido a estas tendências pessoais. Adicionar avaliadores, como por exemplo, clínicos e enfermeiros veterinários experientes poderia, possivelmente, aumentar a exactidão na detecção da dor nos doentes.

Quanto aos resultados obtidos através da escala e do questionário, a definição do nível de dor dos doentes foi arbitrária. Não existem orientações oficiais estabelecidas sobre o nível de dor dos doentes quer para a escala, quer para o questionário de qualidade de vida.

Por fim, muitos quimioterápicos exercem a sua acção atrás da produção de RLO, podendo o tratamento por si próprio confundir o impacto da doença nos biomarcadores do *stress* oxidativo.

De futuro, o ideal seria realizar o estudo numa amostra maior, mais homogénea, durante um período temporal maior e abrangendo mais reavaliações após o término do tratamento.

## **6. Conclusões**

A prevenção da dor associada a lesões e doenças ou a minimização dos seus efeitos é possível encontrando melhores métodos de diagnóstico precoce e de tratamento.

O tipo de manejo da dor (tratamento padrão ou tratamentos mais intensivos) a realizar deve ser equacionado com base nos instrumentos disponíveis, nomeadamente as escalas de dor e os questionários de QoL.

Este estudo permitiu concluir que, o desenvolvimento de um questionário de QoL válido e fiável, é de extrema importância, uma vez que ainda não existe nenhum aceite como *gold standard*, mas apenas um número de questionários validados.

Foi ainda evidenciado que as pessoas mais importantes na avaliação dos doentes oncológicos são os cuidadores. Por isso, o questionário facilitou a comunicação entre o cuidador e o médico veterinário, mostrando-se assim uma ferramenta importante que permite uma maior compreensão, por parte dos donos, do impacto das neoplasias na QoL do seu animal.

Por outro lado, a aplicação do questionário facilitou a compreensão de diversas situações durante a evolução do doente oncológico, tornando mais improvável uma eutanásia prematura devido a algum evento stressante ou por outro lado, promovendo o seu adiamento para evitar a tristeza que esse momento traria. Além de que permitiu detectar doentes com dor que não exibiram sinais evidentes da mesma, colocando o médico veterinário mais alerta.

A avaliação da actividade PON1, usando o acetato de p-nitrofenilo como substrato, é um método rápido, barato e pode ser muito útil na prática clínica. Os resultados obtidos demonstraram que, a avaliação da actividade da PON1 durante os tratamentos, poderá ser uma ferramenta útil para a avaliação da QoL e consequente prognóstico.

Tendo em conta os tipos de neoplasias presentes neste estudo percebe-se que a dor oncológica não resulta apenas de neoplasias com dimensões consideráveis e/ou ulcerados mas que pode, por isso, ocorrer nos mais diversos tipos e apresentar causas variadas.

Por fim, a ECDG, apesar de ser mais indicada para casos de dor aguda, mostrou-se útil e eficaz na detecção da dor nos doentes oncológicos, nos quais a condição dolorosa tende a ganhar cronicidade.

Em nossa opinião este trabalho contribuiu para o reconhecimento e melhor entendimento da dor oncológica em cães, comprovando a importância e a complexidade da temática e como é imperativa a realização de mais estudos, de forma a melhorar os cuidados paliativos e a QoL dos doentes oncológicos.

## Bibliografia

Ahmedzai, S. (1997). New approaches to pain control in patients with cancer. *European Journal of Cancer*, 33, S8-S14.

Ahn, J., Sung, H., Yoon, Y., Kim, B., Yang, W., Lee, C., ...Cho, J.Y. (2014). Integrated glycoproteomics demonstrates fucosylated serum paraoxonase 1 alterations in small cell lung cancer. *Molecular & cellular proteomics*, 13,30-48.

Akashi, A. (2011) Ten tips for veterinarians dealing with terminally ill patients. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 41,647-649.

Allard, P., Maunsell, E., Labbe, J. & Dorval, M. (2001). Educational interventions to improve cancer pain control: a systematic review. *Journal of Palliative Medicine*, 4, 191-203.

Almeida, T.F., Roizenblat, S. & Tufik, S. (2004). Afferent pain pathways: A neuro-anatomical review. *Brain Research*, 100, 40-56.

Adly, A.A.M. (2010).Oxidative stress: an updated review. *Research Journal of Immunology*, 3, 129-145.

American Animal Hospital Association (2015). Pain management guidelines for dogs and cats.*Journal of the American Animal Hospital Association*, 51,67-84.

American Animal Hospital Association (2016). Oncology guidelines for dogs and cats.*Journal of the American Animal Hospital Association*, 52,181-204.

Ames, B.N. & Gold, L.S. (1992). Animal cancer tests and cancer prevention.*Journal of the National Cancer Institute Monographs*, 12,125-132.

Archangeli, G., Micheli, A., Arcangeli, G, Giannarelli, A., La Pasta, O., Tollis, A.,...Benassi, M. (1989). The responsiveness of bone metastases to radiotherapy: the effect of site, histology and radiation dose on pain relief. *Radiotherapy and Oncology*, 14, 95-101.

Aricò, A., Ferraresso, S., Bresolin, S., Marconato, L., Comazzi S, Te Kronnie G & Aresu, L. (2014). Array-based comparative genomic hybridization analysis reveals chromosomal copy number aberrations associated with clinical outcome in canine diffuse large B-cell lymphoma. *PLoS ONE*, 9,11.

Aronoff, D.M., Oates, J.A. & Boutaud, O. (2006). New insights into the mechanism of action of acetaminophen: Its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H2 synthases. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 79, 9-19.

Atay, A.E., Kaplan, M.A., Evliyaoglu, O., Ekin, N. & Isikdogan, A. (2014) The predictive role of paraoxonase 1 (PON1) activity on survival in patients with metastatic and nonmetastatic gastric cancer. *La Clinica terapeutica*, 165, 1-5.

Aviram, M., Rosenblat, M., Bisgaier, C.L., Newton, R.S., Primo-Parmo, S.L. & La Du, B.N. (1998) Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraoxonase. *The Journal of Clinical Investigation*, 101,1581-1590.

Aviram, M., Rosenblat, M., Billecke, S., Erogul, J., Sorenson, R., Bisgaier, C.L., ... La Du, B. (1999) Human serum paraoxonase (PON 1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Radical Biology and Medicine*, 7-8, 892-904.

Bahar, F.G., Ohura, K., Ogihari, T. & Inai, T. (2012). Species difference of esterase expression and hydrolase activity in plasma. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 101, 3979-3988.

Beckner, M.E., Gobbel, G.T., Abounader, R., Burovic, F., Agostino, N.R., Laterra, J. & Polack, I.F. (2005). Glycolytic glioma cells with active glycogen synthase are sensitive to PTEN and inhibitors of PI3K and gluconeogenesis. *Laboratory Investigation*, 85, 1457-1470.

Bell, R.F., Eccleston, C. & Kalso, E. (2003). Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Journal of Pain and Symptom Management*, 26,867-875.

Benhar, M, Engelberg, D.& Levitzki, A. (2002). ROS, stress-activated kinases and stress signaling in cancer. *EMBO Reports*, 3,420-425.

Benson, G.J., Grubb, T.L., Neff-Davis, C., et al. Effect of medetomidine on surgically induced endocrine responses [versão electrónica]. *Proceedings of the 5th International Congress of Veterinary Anesthesia, September 17–18, 1994*, p.165. Acedido em Jan., 10 de 2015, disponível em: [https://tuhat.halvi.helsinki.fi/portal/en/publications/effect-of-medetomid\(41bb90ed-6b9c-4ed4-9600-68d9a9a0ecbf\).html](https://tuhat.halvi.helsinki.fi/portal/en/publications/effect-of-medetomid(41bb90ed-6b9c-4ed4-9600-68d9a9a0ecbf).html)

Betteridge, D.J. (2000). What is oxidative stress. *Metabolism*, 49, 3-8.

Birt, D.F., Hendrich, S. & Wang, W. (2001). Dietary agents in cancer prevention: flavonoids and isoflavanoids. *Pharmacology & Therapeutics*, 90, 157-177.

Blanpied, T.A., Clarke, R.J., Johnson, J.W. (2005). Amantadine inhibits NMDA receptors by accelerating channel closure during channel block. *The Journal of Neuroscience*, 25, 3312–3322.

Block, K.I., Koch, A.C., Mead, M.N., Tothy, P.K. Newman, R.A. & Gyllenhaal, C. (2008). Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic toxicity: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *International Journal of Cancer*, 123,1227-1239.

Blokhina, O., Virolainen, E. & Fagerstedt, K.V. (2003). Antioxidants, oxidative damage and oxygen deprivation Stress: A Review. *Annal of Biology*, 91,179-191.

Bolay, H. & Moskowitz, M.A., (2002).Mechanisms of pain modulation in chronic syndromes. *Neurology* 59, S2-S7.

Bonica, J.J.. (1991). Pain research and therapy: history, current status and future goals. In C.E. Short & A. van Poznak (Eds.), *Animal Pain*. (pp. 1-30).New York: Churchill-Livingstone.

Boria, P.A., Glickman, N.W., Schmidt, B.R., Widmer, W.R., Mutsaers, A.J., Adams, L.G., ...Knapp, D.W. (2005). Carboplatin and piroxicam therapy in 31 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Veterinary and Comparative Oncology*, 3, 73-80.



Bonnefont, J., Courade, J.P., Alloui, A., Eschali r, A. (2003). [Antinociceptive mechanism of action of paracetamol], *Drugs*, 63, 1-4.

Boissy, A., Manteuffel, G., Jensen, M.B., Moe, R.O., Spruijt, B., Keeling, L.J., Winckler, C., ... Aubert, A. (2007). Assessment of positive emotions in animals to improve their welfare. *Physiology & Behavior*, 92, 375-397.

Boston, S.E. (2010). Craniectomy and orbitectomy in dogs and cats. *Canadian Veterinary Journal*, 51, 537-540.

Bonica, J. (1979). Importance of the Problem. In Bonica J, Ventafridda (eds.). *Proceedings of the First International Congress on Cancer Pain: Advances in Pain Research and Therapy*, pp. 1-12. New York: Raven.

Bottomley, A., Flechtner, H. & Efficace, F. (2005). Health-related quality of life outcomes in cancer clinical trials. *European Journal of Cancer*, 41, 1697-1709.

Bourgeois, B.F. (2000). Pharmacokinetic properties of current antiepileptic drugs: what improvements are needed? *Neurology*, 55, 11-16.

Bowles, D.B., Robson, M.C., Galloway, P.E. & Walker, L. (2010). Owners perception of carboplatin in conjunction with other palliative treatments for cancer therapy. *Journal of Small Animal Practice*, 51, 104-112.

Breivik, H., Borchgrevink, P.C., Allen, S. M., Rosseland, L. A., Romundstad, L., Hals, E. K. B., ... Stubhaug, A. (2008). Assessment of pain. *British Journal of Anaesthesia*, 101, 17-24.

Bresnick, E. (1997). Biochemistry of cancer. In Holland, J.F., Bast, D.I., Morton, E., Frei, W.K., Kufe, R.R (Eds.), *Cancer medicine*. (4th ed.). (pp.143-163). Williams and Wilkins: Baltimore.

Bronden, L.B., Rutteman, G.R., Flagstad, A. & Teske, E. (2003). Study of dog and cat owner's perceptions of medical treatment for cancer. *The Veterinary Record*, 152, 77-80.

Brown, D.C., Iadarola, M.J., Perkowski, S.Z., Erin, H., Shofer, F., Laszlo, K.J.,...Mannes, A.J. (2005). Physiologic and antinociceptive effects of intrathecal resiniferatoxin in a canine bone cancer model. *Anesthesiology*, 103,1052-1059.

Brown, D.C., Boston, R., Coyne, J.C. & Farrar, J.T. (2009). A novel approach to the use of animals in studies of pain: validation of the canine brief pain inventory in canine bone cancer. *Pain Medicine*, 10,133-142.

Bulbul, N., Eren, E., Ellidag, H.Y., Oner, O.Z., Sezer, C., Aydin, O.&Yilmaz,N.(2013). Diagnostic value of thiols, paraoxonase 1, arylesterase and oxidative balance in colorectal cancer in human.*Neoplasma*, 60, 419-424.

Cafazzo, S., Maragliano, L., Bonnani, R., Scholl, F., Guarducci, M., Scarcella, R., Di Paolo, M.,...Natoli, E. (2014). Behavioural and physiological indicators of shelter dog's welfare: Reflections on the no-kill policy on free-ranging dogs in Italy revisited on the basis of 15 years of implementation. *Physiology & Behavior*, 133,223-229.

Caraceni, A. (1996). Clinicopathological correlates of common cancer pain syndrome. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 10, 57-62.

Carlton, S., Zhous, S., Du, J., Hargett, G.L., Ji, G. & Goggeshall, E. (2004). Somatostatin modulates the transient receptor potential vanilloid-1 (TRPV1) ion channel. *Pain*, 110,617-627.

Casali, P., Licira, L., Costantini, M., Santoro, A., Viterbori, P., Bajetta, E. & Bruzzi, P. (1997). Quality of life assessment and clinical decision-making.*Annals of oncology*, 8, 1207-1211.

Céron, J.J., Tecles, F. & Tvarijonavičiute, A. (2014). Serum paraoxonase 1 (PON1) measurement: An update. Acedido em Jan, 20, de 2015: <http://bmcbvetres.biomedcentral.com/articles/10.1186/1746-6148-10-74>

Chun, R. (2010).Paraneoplastic Syndromes.In C.J. Henry & M.L. Higginbotham (Eds).*Cancer management in Small Animal Practice*. (pp.94-100). Missouri: Saunders Elsevier.

Coe, B.C., Adams, C.L. & Bonnet, B.N. (2008). A focus groups study of veterinarian-client communication in companion animal practice. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 233, 1072-1080.

Comissão europeia (1998). *European Commission – Animal Welfare*. Acedido em Fev., 12, de 2015, disponível em: [http://ec.europa.eu/food/animals/welfare/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/food/animals/welfare/index_en.htm)

Coppolo, C.L., Grandin, T. & Enns, R.M. (2006). Human interaction and cortisol: can human contact reduce stress for shelter dogs? *Physiologic and Behavior*, 87, 537-541.

Constantini, D. & Verhulst, S. (2009). Does high antioxidant capacity indicate low oxidative stress? *Functional Ecology*, 23, 506-509.

Costel, J., Fermanian, J. & Vernot, A. (1995). Methodological and statistical problems in the construction of composite measurement scales: a survey of six medical and epidemiological journals. *Statistics in Medicine*, 14, 331-345.

Coussens, L.M. & Werb, Z. (2002). Inflammation and cancer. *Nature*, 420, 860-867.

Craig, A.D. (2003). Pain mechanisms: Labeled lines versus convergence in central processing. *Annual Review of Neuroscience*, 26, 1-10.

Cuzzocrea, S., Riley, D.P., Caputi, A.P. & Salvemini, D. (2001). Antioxidant therapy: A new pharmacological approach in shock, inflammation, and ischemia/reperfusion injury. *Pharmacological Reviews*, 53, 135-159.

Daut, R.L., Cleeland, C.S. & Flanery, R.C. (1983) Development of the Wisconsin Brief Pain Questionnaire to assess pain in cancer and other diseases. *Pain*, 17, 197-210.

D'Andrea, G.M. (2005). Use of antioxidants during chemotherapy and radiotherapy should be avoided. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 55, 319-321.

De Lorimier, L.P. & Fan, T.M. (2010). Supportive Care of the Cancer Patient – Section C: Assessment and Management of Pain in the Cancer Patient. In C.J. Henry & M.L. Higginbotham (Eds). *Cancer management in Small Animal Practice*. (pp.176-183). Missouri: Saunders Elsevier.

Digiesi, V., Lenuzza, M. & Gigiesi, G. (2001) Prospects for the use of antioxidants therapy in hypertension. *Annali italiani di medicina interna*, 16, 93-100.

Dobson, J.M. (2008). Cancer Chemotherapy. In J. Maddison (Ed.) *Animal Pharmacology* (2<sup>nd</sup> edition). (pp.330-366). Philadelphia: Saunders Elsevier.

Dobson, J.M. (2010). Introduction: cancer in cats and dogs. In J.M. Dobson and B.D.X. Lascelles (Eds.) *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology* (2<sup>nd</sup> edition) (pp.1-6). London: British Small Animal Veterinary Association.

Droge, W. (2002). Free radical in the physiological control of cell function. *Physiological Reviews*, 82, 47-95.

Dubigeon, C., Jaffré, I., Joalland, M., Classe, J., Campone, M., Hervé, M. & Bard, J.M. (2012). Paraoxonase 1 (PON1) as a marker of short term death in breast cancer recurrence. *Clinical Biochemistry*, 45, 1503-1505.

Dwkins, M.S. (2008). The science of suffering. *Ethology*, 114, 937-945.

Dworkin, R.H., Turk, D.C., Peirce-Sandner, S., Burke, L.B., Farrar, J.T., Gilron, I., ... Ziegler, D. (2012). Considerations for improving assay sensitivity in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*, 153, 1148-1158.

Earnest, D.L., Hixson, L.J. & Alberts, D.S. (1992). Piroxicam and other cyclooxygenase inhibitors: potential for cancer chemoprevention. *Journal of Cellular Biochemistry*, 16, 156-166.

Eide, P. (2000). Wind-up and the NMDA receptor complex from a clinical perspective. *European Journal of Pain*, 4, 5-17.

Engelhardt, J.F. (1999). Redox-mediated gene therapies for environmental injury: Approaches and concepts. *Antioxidants & Redox Signaling*, 1, 5-27.

Fan, T.M. & de Lorimier, L. (2005). Cancer Pain: Real cases. *American College of Veterinary Internal Medicine 2005*. Acedido em Abril, 6, 2015 disponível em: <http://www.vin.com>

Federico, A., Morgillo, F., Tucillo, C., Ciardiello, F. & Loguercio, C. (2007) Chronic inflammation, and cancer. *International Journal of Cancer*, 121, 2381-2386.

Fei, J., Hong, A., Dobbins, T.A., Jones, D., Lee, C.S., Loo, C., Al-Ghamdi, M., ...Rose, B. (2009). Prognostic significance of vascular endothelial growth factor in squamous cell carcinomas of the tonsil in relation to human papillomavirus status and epidermal growth factor receptor. *Annals of Surgical Oncology*, 16, 2908-2917.

Felisberto, R (2015). Maneio da dor no paciente oncológico. *XXXIX Jornadas Médico-Veterinárias: Oncologia*. Lisboa: AEFMV.

Fine, P.G. (1999). Low-dose ketamine in the management of opioid nonresponsive terminal cancer pain. *Journal of Pain and Symptom Management*, 17, 296-300.

Fisher K, Coderre, T.J. & Hagen, N.A. (2000). Targeting the N-methyl-Daspartatereceptor for chronic pain management: preclinicalanimal studies, recent clinical experience and future researchdirections. *Journal of Pain and Symptom Management*, 20, 358-373,

Fitzgibbon, E.J. & Viola, R. (2005). Parenteral ketamine as an analgesic adjuvant for severe pain: development and retrospective audit of a protocol for a palliative care unit. *Journal of Palliative Medicine*, 8, 49-57.

Flor, H. (2012). Phantom Limb Pain: characteristics, causes and treatment. *The Lancet*, 1, 182-189.

Forrester, S.D., Roudebush, P. & Davenport, D.P. (2010). Nutritional Management of the Cancer Patient. In C.J. Henry & M.L. Higginbotham (Eds). *Cancer management in Small Animal Practice*. (pp.170-176). Missouri: Saunders Elsevier.

Freeman, L.M., Brown, D.J. & Rush, J.E. (1999). Assessment of degree of oxidative stress and antioxidant concentrations in dogs with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Journal of the American Veterinary Association*, 215, 644-646.

Freeman, L.M., Rush, J.E., Milbury, P.E. & Blumberg, J.E. (2005). Antioxidant status and biomarkers of oxidative stress in dogs with congestive heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19, 537-541.

Frenkel, K. (1992). Carcinogen-mediated oxidant formation and oxidative DNA damage. *Pharmacology & Therapeutics*, 53, 127-166.

Fuentes, J.A., Ruiz-Gayo, M., Manzanares, J., Vela, G., Reche, I. & Corchero, J. (1999) Cannabinoids as potential new analgesics. *Life Science*, 65, 675-685.

Gardell, L.R., Wang, R., Burgess, S.E., Ossipov, M.H., Vanderah, T.W., Malan, T.P. Jr., Lai, J., & Porreca, F. (2002) Sustained morphine exposure induces a spinal dynorphin-dependent enhancement of excitatory transmitter release from primary afferent fibers. *Journal of Neuroscience*, 22, 6747-6755.

Gardner, R., Salvador, A. & Moradas-Ferreira, P. (2002). Why does SOD overexpression sometimes enhance, sometimes decrease, hydrogen peroxide production? A minimalist explanation. *Free Radical Biology & Medicine*, 32, 1351-1357.

Gatenby, R.A. & Gawlinski, E.T. (2003). The glycolytic phenotype in carcinogenesis and tumor invasion: insights through mathematical models. *Cancer Research*, 63, 3847-3854.

Gatenby, R.A. & Gillies, R.J. (2004). Why do cancers have high aerobic glycolysis? *Nature Reviews Cancer*, 4, 891-899.

Gatenby, R.A., Gawlinski, E.T., Gmitro, A.F., Kaylor, B. & Gillies, R.J. (2006). Acid-mediated tumor invasion: a multidisciplinary study. *Cancer Research*, 66, 5216-5223.

Gatenby, R.A. & Gillies, R.J. (2008). A microenvironmental model of carcinogenesis. *Nature Reviews Cancer*, 8, 56-61.

Gaynor, J.S. (2008). Control of cancer pain in veterinary patients. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 38, 1429-1448.

Gilfor, J.M. & Viscusi, E.R. (2005). Epidural analgesia. In Wallace MS, Staats PS (eds): *Pain Medicine and Management: Just the Facts*. (pp 85-88). New York: McGraw Hill.

Giummarra, M. J., Gibson, S. J., Georgiou-Karistianis, N., & Bradshaw, J. L. (2007). Central mechanisms in phantom limb perception: The past, present and future. *Brain Research Reviews*, 54, 219-232.

Golden, B.D. & Abramson, S.B. (1995). Selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 25, 359–378.

Goldberg, K.J. (2016). Veterinary hospice and palliative care: a comprehensive review of the literature. *Veterinary Record*, 178, 369-374.

Graham, G.G. & Scott, K.F. (2005). Mechanism of action of paracetamol. *American Journal of Therapeutics*, 12, 46-55.

Gorman, A.L., Elliott, K.J. & Inturrisi CE (1997) The d- and l-isomers of methadone bind to the non-competitive site on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in rat forebrain and spinal cord. *Neuroscience Letter*, 223, 5-8.

Granholm, M., McKusick, B.C., Westerholm, F.C. & Aspegrén, J.C. (2007). Evaluation of the clinical efficacy and safety of intramuscular and intravenous doses of dexmedetomidine and medetomidine in dogs and their reversal with atipamezole. *Veterinary Record*, 160, 891–897.

Grubb, T. (2010). Chronic neuropathic pain in veterinary patients. *Topics in Companion Animal Medicine*, 25, 45-52.

Gueteens, G., De Boek, G., Highley, M., Oosterom, A.T. & De Bruijn, E.A. (2002). Oxidative DNA damage: Biological significance and methods of analysis. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 39, 331-457.

Guijarro, K.A., Kulawiec, M., Owens, K.M., Li, X., Desouki, M.M., Chandra, D. & Singh, K.K. (2007). MAP17 enhances the malignant behavior of tumor cells through ROS increase. *Carcinogenesis*, 28, 2096-2104.

Gungor, O., Kircelli, F. & Toz, H. (2013) Paraoxonase 1, atherosclerosis and arterial stiffness in renal patients. *International Urology and Nephrology*, 45, 441-447.

Gutteridge, J.M., Quinlan, G.J. & Kovacic, P. (1998). Phagomimetic action of antimicrobial agents. *Free Radical Research*, 28, 1-4.

Halliwell, B (2000). The antioxidant paradox. *Lancet*, 355, 1179-1180.

Hamilton, M.J., Sarcornrattana, O., Illiopoulou, M., Xie, Y. & Kitchell, B. (2012). Questionnaire-based assessment of owner concerns and doctor responsiveness: 107 canine chemotherapy patients. *Journal of Small Animal Practice*, 53, 627-633.

Hanahan, D. & Weinberg, R.A. (2000). The hallmarks of cancer. *Cell*, 100, 7-70.

Harris, R.E., Beebe Donk, J., Doss, H. & Burr Doss, D. (2005). Aspirin, ibuprofen, and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention: a critical review of non-selective COX-2 blockade. *Oncology Reports*, 13, 559-583.

Haskins, S.C., Peiffer, R.L. & Stowe, C.M. (1975) A clinical comparison of CT-1341, ketamine, and xylazine in cats. *American Journal of Veterinary Research*, 36, 1537–1543.

Hassenbusch SJ, Stanton-Hicks M, Covington E., Walsh, J.G. & Guthrey, D.S. (1995). Long term intraspinal infusions of opioids in the treatment of neuropathic pain. *Journal of Pain and Symptom Management*, 10, 527-529, 1995

He, L., Qin, S., Dang, L., Song, G., Yao, S., Yang N, & Li, Y (2014). Psoriasis decreases the anti-oxidation and anti-inflammation properties of high-density lipoprotein. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1841, 1709-1715.

Hennessy, M.B., Williams, M.T., Miller, D.D., Douglas, C.W. & Voith, V.L. (1998). Influence of male and female petters on plasma cortisol and behavior: can human interaction reduce the stress of dogs in a public animal shelter? *Applied Animal Behaviour Science*, 61, 63-77.

Hennessy, M.B., Voith, V.L., Hawke, J.L., Young, T.L., Centrone, J, McDowell, A.L.,... Davenport, G.M. (2002). Effects of a program of human interaction and alterations in a diet composition on activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in dogs housed in a public animal shelter. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 221, 65-71.



Hennessey, M.B., Voith, V.L., Hawke, J.L., Young, T.L., Centrone, J, McDowell, A.L.(2002). Exploring human interaction and diet effects on the behavior of dogs in a public animal shelter.*Journal of Applied Animal Welfare Science*, 5,253-273.

Henry, C.J.& Higginbotham, M.L.(Eds). (2010). *Cancer management in Small Animal Practice*. Missouri: Saunders Elsevier.

Hewitt, D.J. (2000). The use of NMDA-receptor antagonist in the treatment of chronic pain. *The Clinical Journal of Pain*, 16, 73-79.

Hewson, C. J. (2003). How might veterinarians do more for animal welfare?.*The Canadian Veterinary Journal*, 44, 1000-1004.

Hobson, A.R. & Aziz, Q. (2003). Central nervous system processing of human visceral pain in health and disease.*News in Physiological Sciences*, 18,109-114.

Holzner, B., Kemmler, G., Sperner-Unterweger, B., Kopp, M., Dünser, M., Margreiter, R., ... Greil, R. (2001). Quality of life measurement in oncology: A matter of the assessment instrument?.*European Journal of Cancer*, 37, 2349-2356.

Hrbac, J. & Kohen, R. (2000). Biological redox activity: Its importance, methods for its quantification and implication for health and disease. *Drug Development Research*, 50,516-527.

The Humane Society Veterinary Medical Association (2011). Guide to congenital and heritable disorders in dogs., 1-40.

Hussain, S.P., Hofseth, L.J. & Harris, C.C. (2003).Radical causes of cancer.*Nature Reviews Cancer*, 3, 276-285.

Hwang, S. S., Chang, V. T., & Kasimis, B. (2002). Dynamic cancer pain management outcomes: The relationship between pain severity, pain relief, functional interference, satisfaction and global quality of life over time. *Journal of Pain and Symptom Management*, 23, 190-200.

Hwang, S. S, Chang, V. T., Fairclough, D. L., & Kasimis, B. (2002).Development of a cancer pain prognostic scale.*Journal of Pain and Symptom Management*, 24, 366-378.

Iliopoulou, M.A., Kitchell, B.E. & Yuzbasiyan-Gurkan, V. (2013). Development of a survey instrument to assess health-related quality of life in small animal cancer patients treated with chemotherapy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 242, 1679-1687.

Inácio, F. (2015). *Contribuição para o estudo da paraoxonase sérica tipo 1 em oncologia canina*.Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária. Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade de Lisboa.

Jialal, I., Traber, M. &Devaraj, S. (2001). Is there a vitamin E paradox? *Current Opinion on Lipidology*, 12, 49-53.

Johnson, C.B. & Murrel, J.C. (2006). Neurophysiological techniques to assess pain in animals. *Journal of Veterinary Pharmacology Therapeutics*, 29, 325-335.

Jones, D.P., Carlson, J.L., Mody, V.C., Cai, J., Lynn, M.J. & Sternberg, P. (2000). Redox state of glutathione in human plasma.*Free Radical Biology & Medicine*, 28,625-635.

Kaplan, L. & Villalobos, A. (2007).*Canine and Feline Geriatric Oncology: Honoring the Human-Animal Bond*. Iowa: Blackwell

Karst M, Salim K, Burstein S, Conrad I, Hoy L, and Schneider U (2003). Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *Jama*, 290, 1757-1762.

Kaltschmidt, B., Sparna, T. & Kaltschmidt, C. (1999). Activation of NF- $\kappa$ B by reactive oxygen intermediates in the nervous system. *Antioxidants & Redox Signaling*, 1, 129-144.

Kawanishi, S., Hiraku, Y, Murata, M. & Oikawa, S. (2002). The role of metals in site specific damage with reference to carcinogenesis. *Free Radical Biology & Medicine*, 32, 822-832.

Kerangueven, F., Noguchi, T., Coulier, F., Allione, F., Wargniez, V., Simony-Lafontaine, J.,..., Bimbaun, D. (1997). Genome-wide search for loss of heterozygosity shows extensive genetic diversity of human breast carcinomas. *Cancer Research*, 57, 5469-5474.

King, A.S. (1987). Physiology and Clinical Anatomy of the Domestic Mammals. Central Nervous System (vol.1). Oxford: Oxford University Press.

Kitchel, B.E. & Dervisis, N.G. (2010). Pathophysiology and Tumor Cell Growth. In C.J. Henry & M.L. Higginbotham (Eds). *Cancer management in Small Animal Practice*. (pp.1-9). Missouri: Saunders Elsevier.

Kissin, E.Y., Freitas, C.F., Kissin, I. (2005). The effects of intraarticular resiniferatoxin in experimental knee-joint arthritis. *Anesthesia & Analgesia*, 101, 1433-1439.

Khana, C. (2005). Novel treatment options for the veterinary cancer patient. World Small Animal Veterinary Association Congress 2005. Acedido em Mar, 3 em: <http://www.vin.com>

Klaunig, J.E., Xu, Y., Isenberg, J.S., Bachowski, S., Kolaja, K.L., Jiang, J., Stevenson, D.E & Walborg, E.F. (1998). The role of oxidative stress in chemical carcinogenesis. *Environmental Health Perspectives*, 106, 289-295.

Knottenbeld, C. (2005). Laboratory evaluation of hyperglycaemia and hypoglycaemia. In E. Villiers & L. Blackwood (ed.), *BSAVA Manual of canine and feline clinical Pathology*. (2nd ed.) England : BSAVA.

Kohen, R., & Nyska, A. (2002). Oxidation of biological systems: Oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicologic Pathology*, 30, 620-650.

Kohen, R, Moor, E. & Oron, M. (2003). Measurements of biological reducing power in health and diseases by voltammetric methods. In Fuchs, J. Packers, K. (Eds), *Redox Genome Interaction in Health and Disease*.. New York: Marcel Decker Inc.

Krames, E.S. (1993). Intrathecal infusion therapies for intractable pain: patient management guidelines. *Journal of Pain and Symptom Management*, 8, 36-38.

Kronen, P. (2015). Cancer Pain and Therapeutic Management. *European Society of Veterinary Oncology*, (23). United Kingdom: Nightingale Press Ltd.

Kuehl, F.A. & Egan, R.W. (1980). Prostaglandins, arachidonic acid, and inflammation. *Science*, 210, 978-984.

KuKanich, B. & Papich, M.G. (2004). Pharmacokinetics of tramadol and the metabolite O-desmethyltramadol in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 27, 239–246.

Kuo, W.C., Keegan, R.D. (2002). Comparative cardiovascular, analgesic, and sedative effects of medetomidine, medetomidine-hydromorphone, and medetomidinebutorphanol in dogs. *Proceedings of the Annual Meeting of the American College of Veterinary Anesthesiologists*, Orlando, FL, October 10-11, 34.

Kutza, J., Gratz, I., Afshar, M. & Murasko, D.M. (1997) The effects of general anesthesia and surgery on basal and interferon stimulated natural killer cell activity of humans. *Anesthesia and Analgesia*, 85, 918-923.

Lana, S.E. & Dobson, J.M. (2010). Principles of Chemotherapy. In J.M. Dobson and B.D.X. Lascelles (Eds.) *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology* (2<sup>nd</sup> edition) (pp. 60-80). London: British Small Animal Veterinary Association.

Landgraf, J.M. & Abetz, L.N. (1996). Measuring health outcomes in pediatric populations: issues in psychometric and application. In B. Spike (Ed.), *Quality of life and pharmaeconomics in clinical trials* (2<sup>nd</sup> ed.). (pp. 793-802). Philadelphia: Lippincott-Raven.

Lascelles, B.D.X. (2003). Interaction of Pain and Cancer, and Principles of Alleviation of Cancer Pain in Dogs and Cats. *American College of Veterinary Medicine*. Acedido em FEV, 21 de 2015, disponível em: <http://www.vin.com>

Lascelles, B. D., Hansen, B. D., Roe, S., DePuy, V., Thomson, A., Pierce, C. C., ...Rowinski, E. (2007). Evaluation of client-specific outcome measures and activity monitoring to measure pain relief in cats with osteoarthritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 410-416.

Lascelles, B.D., Gaynor, J.S., Smith, E.S., Roe, S.C., Marcellin-Little, D.J., Davidson, G., Boland, E. & Carr, J. (2008). Amantadine in a multimodal analgesic regimen for alleviation of refractory osteoarthritis pain in dogs. American College of Veterinary Internal Medicine Conference. Seattle, WA. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 606–607.

Lascelles, B.D.X. (2008). Management of chronic cancer pain. In S.J. Withrow & D.M. Vail (Eds.), *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. (4th ed.). (pp. 291-306). Missouri: Saunders Elsevier.

Lee, P. (2009). Analgesic, anti-inflammatory and antipyretic drugs. In J.E. Riviere, M.G. Papich (Eds.), *Veterinary Pharmacology and Therapeutics* (9th ed.). Iowa, USA: Wiley-Blackwell.

Leng, G. & Finnegan, M.J. (1994). Successful use of methadone in nociceptive cancer pain unresponsive to morphine. *Palliative Medicine*, 8, 153-155.

Leppanen, M.K., McKusick, B.C., Granholm, M.M., Westerholm, F.C., Tulamo, R. & Short, C.E. (2006). Clinical efficacy and safety of dexmedetomidine and buprenorphine, butorphanol or diazepam for canine hip radiography. *Journal of Small Animal Practice*, 47, 663–669.

Lewis, K.S. & Han, N.H. (1997). Tramadol: a new centrally acting analgesic. *American Journal of Healthy System Pharmacy*, 54, 643-652.

Lichtman, A.H. & Martin, B.R. (1991) Spinal and supraspinal components of cannabinoid-induced antinociception. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 258, 517-23.

Lin, C.-R., Amaya, F., Barret, L., Wang, H., Takada, J., Samad, T. A., & Woolf, C. J. (2006). Prostaglandin E2 receptor EP4 contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 319, 1096-1103.

Litvinov, D., Mahini, H. & Garelnabi, M. (2012).Antioxidant and anti-inflammatory role of paraoxonase 1: implication in arteriosclerosis diseases. *North American Journal of Medical Sciences*, 4, 523-532.

Looney, A. (2010).Oncology pain in veterinary patients.*Topics in Companion Animal Medicine*, 25, 32-44.

Lopez-Lazaro, M. (2002).Flavonoids as anticancer agents: structure-activity relationship study.*Current Medicine Chemistry – Anti-Cancer Agents*, 2, 691-714.

Lu, Y., Perl, E.R. (2003). A specific inhibitory pathway between substantia gelatinosa neurons receiving direct C fiber input. *Journal of Neuroscience*, 23, 8752-8759.

Lucas, R., Warner, T.D., Vojnovic, I., & Mitchell, J.A. (2005). Cellular mechanisms of acetaminophen: role of cyclooxygenase. *FASEB J*, 19, 635-637.

Lynch, S., Savary-Battaile, K., Leeuw, B. & Argyle, D.J. (2010). Development of a questionnaire assessing health-related quality-of-life in dogs and cats with cancer. *Veterinary Comparative Oncology*, 3, 172-182.

Mackness, M.I., Arrol, S. & Durrington, P.N. (1991). Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Letters*, 286, 152-154.

Mackness, B., Hine, D., Liu, Y., Mastorikou, M. & Mackness, M. (2004). Paraoxonase-1 inhibits oxidised LDL-induced MCP-1 production by endothelial cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 318, 680-683.

Macotpet, A., Suksawat, F., Sukon, P., Pimpakdee, K., Pattarapanwichien, E., Tangrassameeprasert, R. & Boonsiri, P. (2013).Oxidative stress in cancer-bearing dogs assessed by measuring serum malondialdehyde.*BMC Veterinary Research*, 9, 1-6.

Mani, S.A., Guo, W., Liao, M.J., Eaton, E.N., Ayyanan, A., Zhou, A.Y., Brooks, M. & Weinberg, R.A. (2008) The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cells*, 133, 704-715.

Martinez-Subiela, S., Ceron, J.J., Strauss-Ayali, D., Garcia-Martinez, J.D., Tecles, F., Tvarijonaviciute, A.,...Baneth, G. (2014). Serum ferritin and paraoxonase-1 in canine leishmaniosis. *Comparative Immunology, Microbiology & Infectious Diseases*, 37, 23-29.

Mataix, J., Quiles, J.L., Huertas, J.R., Battino, M. & Mañas, M. (1998). Tissues specific interactions of exercise, dietary fatty acids, and vitamin E in lipid peroxidation. *Free Radical Biology & Medicine*, 24, 511-521.

Matés, J. M., & Sánchez-Jiménez, F. (1999). Antioxidant enzymes and their implications in pathophysiologic processes. *Frontiers in Bioscience*, 4, 339-345.

Mathew, R., Karp, C.M., Beaudoin, B., Vuong, N., Chen, G., Chen, H.Y., ...White, E. (2009). Autophagy suppresses tumorigenesis through elimination of p62. *Cell*, 137, 1062-1075.

Mathews, K.A. (2008). Neuropathic pain in dogs and cats: if only they could tell us if they hurt. *Veterinary Clinics of North America*, 38, 1365-1414.

Mantovani, A. (2005). Cancer: inflammation by remote control. *Nature*, 435, 752-753.

Matsuzawa, A. & Ichijo, H. (2008) Redox control of cell fate by MAP kinase: physiological roles ASK1-MAP kinase pathway in stress signaling. *Biochimia et Biophysica Acta*, 1780, 1325-1336.

Mays TA: Tricyclic antidepressants, in de Leon-Casasola (ed): *Cancer Pain: Pharmacological, Interventional and Palliative Care Approaches*. Philadelphia, Saunders, 2006, pp 305-310

Merkskey H, Bogduk N (1994). (eds): *Classification of Chronic Pain*, ed 2. Seattle, IASP Press,

Menini, T. & Gugliucci, A. (2014). Paraoxonase 1 in neurological disorders. *Redox Report*, 19, 49-58.

Metin ZB, Aydin S, Unur M, Cakmakoglu B, Toptas B, Hafiz G, et al. (2013). Oral squamous cell carcinoma and serum paraoxonase 1. *The Journal of Laryngology & Otology*, 127, 1208-1213.

McGeeney, B.E. (2006). Anticonvulsants. In: O.A. de Leon-Casasola (ed). *Cancer Pain: Pharmacological, Interventional and Palliative Care Approaches*. Philadelphia: Elsevier WB Saunders.

McGreevy, P.D., Righetti, J. & Thompson, P.C. (2005). The reinforcing value of physical contact and the effect on canine heart of grooming in different anatomical areas. *Anthrozoos*, 18, 236-244.

McMichael, M.A. (2007). Oxidative stress, antioxidants, and assessment of oxidative stress in dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 231, 714-720.

McMillan, F.D. (2000). Quality of life in animals. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 216, 1904-1910.

Meldrum, M. (2005). The ladder and the clock: cancer pain and public policy at the end of the twentieth century. *Journal of Pain & Symptom Management*, 29, 41-54.

Mellanby, R. (2010). Paraneoplastic Syndromes. In J.M. Dobson and B.D.X. Lascelles (Eds.) *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology* (2<sup>nd</sup> edition) (pp.30-40). London: British Small Animal Veterinary Association.

Mellanby, R.J., Herrtage, M.E. & Dobson, J.M. (2003). Owner's assessment of their dog's quality of life during palliative chemotherapy for lymphoma. *Journal of Small Animal Practice*, 44, 100-103.

Meintjes, R. A. (2012). An overview of the physiology of pain for the veterinarian. *The Veterinary Journal*, 193, 344-348.

Mendell, L. M., Albers, K. M., & Davis, B. M. (1999). Neurotrophins, nociceptors, and pain. *Microscopy Research and Technique*, 45, 252-261.



Mohammad-Zadeh, L.F., Moses, L. & Gwaltney-Brant, S.M. (2008) Serotonin: a review. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 31, 187-199.

Monnier, Y., Zaric, J. & Ruegg, C. (2005). Inhibition of angiogenesis by non-steroidal anti-inflammatory drugs: from the bench to the bedside and back. *Current Drug Targets – Inflammation & Allergy*, 4, 31-38.

Mori, K., Shibamura, M. & Nose, K. (2004). Invasive potential induced under long-term oxidative stress in mammary epithelial cells. *Cancer Research*, 64, 7464-7472.

Morton, D.B. & Griffiths, P.H.M. (1985). Guidelines on the recognition of pain, distress and discomfort in experimental animals and hypothesis for assessment. *Veterinary Record*, 116, 431-436.

Mortimer, P.S., Badger, C. & Hall, J.G. (1998). Lymphoedema. In D. Doyle & G.W.C. MacDonald (Eds), *Oxford Textbook of Palliative Medicine* (pp. 657-660). New York: Oxford University Press.

Moss, R.W. (2007). Do antioxidants interfere with radiation therapy for cancer? *Integrative Cancer Therapies*, 6, 281-292.

Movsas, B. (2003). Quality of life in oncology trials: A clinical guide. *Seminars in Radiation Oncology*, 13, 235-247.

Muir, W.W. & Gaynor, J.S (2002). *Handbook of Veterinary Pain Management (2th ed.)*. Missouri: Mosby Elsevier.

Murrel, J.C., Psatha, E.P., Scott, E.M., Reid, J. & Hellebrekers, L.J. (2013). Application of a modified form of the Glasgow pain scale in a veterinary teaching centre in the Netherlands. *The Veterinary Record*, 162, 403-408.

Myers, J., & Shetty, N. (2008). Going beyond efficacy: Strategies for cancer pain management. *Current Oncology*, 15, S41-S49.

NCBI. PON1 paraoxonase 1 [Canis lupus familiaris (dog)]. Acedido em Março, 7 de 2015, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/475234>

Nguyen, T., Nioi, P. & Pickett, C.B. (2009).The Nrf2-antioxidant response element signaling pathway and its activation by oxidative stress.*The Journal of Biological Chemistry*, 284, 13291-13295.

North, S. & Banks. T. (Eds.).(2009). *Introduction to Small Animal Oncology*. London: Saunders Elsevier.

Noyes, R., Jr, Brunk, S.F., Baram, D.A., and Canter, A. (1975) Analgesic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol. *Journal of Clinical Pharmacology*, 15, 139-143.

Ogilvie, G.K. (2001). Oncologic Emergencies and Chemotherapeutic Complications. In R. C. Rosenthal (Ed.), *Veterinary oncology secrets*.(pp.109-120). Philadelphia: Hanley & Belfus.

Oran, M., Tulubas, F., Mete, R., Aydin, M., Sarikaya, H.G. & Gurel, A. (2014). Evaluation of paraoxonase and arylesterase activities in patients with irritable bowel syndrome. *Journal of the Pakistan Medical Association*, 64, 820-822.

Osoba, D. (1999). What has been learned from measuring health-related quality of life in clinical oncology. *European Journal of Cancer*, 35, 1565-1570.

Osoba, D. (2011). Health-related quality of life and cancer clinical trials.*Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 3, 57-71.

Overall, K.L. (Ed.) (1997).*Clinical Behavioral for Small Animals. (1<sup>st</sup>ed.)*. St.Louis: Elsevier.

Palmer, N. (2015). Pain Management in Cancer Patients. *European Society of Veterinary Oncology*, (23). United Kingdom: Nightingale Press Ltd.

Page, G.G. & Ben-Eliyahu, S. (1997) The immune-suppressive nature of pain. *Seminars in Oncology Nursery*.,13, 10-15.

Page, R.L. (2001).Palliative Care in Companion Animals Oncology.Atlantic Coast Veterinary Conference 2001. Acedido Fev, 8 em:  
<http://www.vin.com/vindbpub/searchpb/proceedings/pr05000/pr00180.htm>

Page, G.G., Blakely, W.P. & Ben-Eliyahu, S. (2001) Evidence that postoperative pain is a mediator of the tumor-promoting effects of surgery in rats. *Pain*, 90, 191-9.

Peinado, M.A., Malkhosyan, S., Velasquez, A. & Perucho, M. (1992). Isolation and characterization of allelic losses and gains in colorectal tumors by arbitrarily primed polymerase chain reaction. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 89, 10065-10069.

Pelicano, H., Carney, D. & Huang, P. (2004). ROS stress in cancer cells and therapeutics implications. *Drug Resistance Update*, 7, 97-110.

Peroja, P., Pasanen, A., Haapasaari, K., Jantunen, E., Soini, Y., Turpeenniemi-Hujanen, T., ... Karihtala, P. (2012). Oxidative stress and redox state-regulating enzymes have prognostic relevance in diffuse large B-cell lymphoma. *Experimental hematology & oncology*, 1, 2.

Pertwee, R.G. (2001) Cannabinoid receptors and pain. *Progress in Neurobiology*, 63, 569-611.

Picot, T., & Hamid, B. (2010). Decision-making in the cancer pain setting: Beyond the WHO ladder. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management*, 14, 19-24.

Plavec, T., Nemec, S. A., Butinar, J., Natasa, T., Marija, P., Bettina, K., & Kessler, M. (2008). Antioxidant status in canine cancer patients. *Acta Veterinaria* (Beograd), 58 (2-3), 275-286.

Plecita-Hlavata, L., Lessard, M., Santorova, J., Bewersdorf, J. & Jezek, P. (2008). Mitochondrial oxidative phosphorylation and energetic status are reflected by morphology of mitochondrial network in INS-1E and HEP-G2 cells viewed by 4Pi microscopy. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1777, 834-846.

Portenoy, R.K. (1998). Adjuvant analgesics in pain management. In Doyle, D., Hanks, G.W.C., MacDonald, N. (Eds), *Oxford Textbook of Palliative Medicine* (2<sup>nd</sup> edition). New York: Oxford University Press.

Pud, D., Eisenberg, E., Spitzer, A., Adler, R., Fried, G. & Yarnitsky, D. (1998). The NMDA receptor antagonist amantadine reduces surgical neuropathic pain in cancer patients: a double blind, randomized, placebo controlled trial. *Pain*, 75, 349-354.

Rand, J. & Marshall, R. (2005). Feline diabetes melitus. In C.T. Mooney & M.E. Peterson (ed.), *BSAVA Manual of canine and feline Endocrinology*. (3<sup>rd</sup>ed.) (pp.129-141). England : BSAVA

Rao, P. & Knaus, E.E. (2008): Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *Journal of Pharmacy & Pharmaceuticals Science*, 11, 81-110.

Ray, G. & Hussain, S.A. (2002). Oxidants, antioxidants and carcinogenesis. *Indian Journal of Experimental Biology*, 40, 1213-1232.

Reid, C. M. & Forbes, K. (2007). Pain in patients with cancer: Still a long way to go *Pain*, 132, 229–230.

Reid, J., Wiseman-Orr, M.L., Scott, E.M. & Nolan, A.M. (2013). Development, validation and reliability of a web-based questionnaire to measure health-related quality of life in dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 54, 227-233.

Reuter, S., Gupta, S.C., Chaturvedi, M.M. & Aggarwal, B.B. (2010). Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free Radical Biology & Medicine*, 49, 1603-1616.

Rich, T., Dean, R.T.G., Lamm, C.G., Ramiro Ibañez, F., Stevenson, M.L. & Patterson Kane, J.C. (2014). p62/sequestosome-1: Mapping sites of protein-handling stress in canine cutaneous mast cell tumors. *Veterinary Pathology*, 52, 621-630.

Rigas, B. & Sun, Y. (2008) .Induction of oxidative stress as a mechanism of action of chemopreventive agents against cancer. *British Journal of Cancer*, 98, 1157-1160.

Roberts, J.M. & Hubel, C.A. (2004). Oxidative stress in preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 190, 1177-1178.

Rollin, B. (2006). Euthanasia and quality of life. *JAVMA*, 228, 1014.

Rossi, G., Giordano, A., Pezzia, F., Kjølgaard Hansen, M. & Paltrinieri, S. (2013) Serum paraoxonase 1 activity in dogs: Preanalytical and analytical factors and

correlation with C-reactive protein and alpha-2-globulin. *Veterinary clinical pathology*, 42, 329-341.

Rossi, G., Ibba, F., Meazzi, S., Giordano, A & Paltrinieri, S.(2014). Paraoxonase activity as a tool for clinical monitoring of dogs treated for canine leishmaniasis. *The Veterinary Journal*, 199,143-149.

Rossignol, R., Gilkerson, R., Aggeler, R., Yamagata, K., Remington, S.J. & Capaldi, R.A. (2004). Energy substrate modulates mitochondrial structure and oxidative capacity in cancer cells. *Cancer Research*, 64, 985-993.

Roughan, J.V. & Flecknell, P.A. (2003).Evaluation of a short duration behavior-based post-operative pain scoring system in rats.*European Journal of Pain*, 7,397-406.

Rozenberg, O., Shiner, M. & Aviram, M. (2005). Paraoxonase 1 (PON1) attenuates macrophage oxidative status: Studies in PON1 transfected cells and in PON1 transgenic mice. *Atherosclerosis*, 181,9-18.

Rozenberg, O., Shiner, M., Aviram, M. & Hayek, T. (2008). Paraoxonase 1 (PON1) attenuates diabetes development in mice through its antioxidative properties. *Free Radical Biology and Medicine*, 44, 1951-1959.

Rowe, L.A., Degtyareva, N. & Doetsch, P.W. (2008). DNA damage-induced reactive oxygen species (ROS) stress response in *Saccharomyces cerevisiae*. *Free Radical Biology & Medicine*, 15, 1167-1177.

Rubin, B.R. (1999). Specific cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors.*The Journal of the American Osteopathic Association*, 99, 300–301.

Saker (2010).Principles of Nutrition for the Cancer Patient.In J.M. Dobson and B.D.X. Lascelles (Eds.) *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology* (2<sup>nd</sup> edition) (pp.102-111). London: British Small Animal Veterinary Association.

Samuni, A., Aronovitch, J., Godinger, D., Chevion, M. & Czapki, G. (1983).On the cytotoxicity of vitamin C and metal ions.A site-specific Fenton mechanism.*European Journal of Biochemistry*, 137, 119-124.

Sandoval, B.A.1, Robinson, A.V., Sulaiman, T.T., Shenk, R.R. & Stellato, T.A.(1996). Open versus laparoscopic surgery: a comparison of natural antitumoral cellular immunity in a small animal model. *The American Journal of Surgery*,62, 625-630.

Saugstad, O.D. (2001). Update on oxygen radical disease in neonatology. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 13, 147-153.

Savola, J.M. (1989). Cardiovascular actions of medetomidine and their reversal by atipamezole. *Acta veterinaria scandinavica*, 85, 39–47.

Sawyer, D.C., Rech, R.H., Durham, R.A., Adams, T., Richter, M.A. & Striler, E.L. (1991). Dose response to butorphanol administered subcutaneously to increase visceral nociceptive threshold in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 52, 1826–30.

Schafer, F.Q. & Buettner, G.R. (2001). Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple. *Free Radical Biology & Medicine*, 30, 1191-1212.

Schmidt, B.L., Hakamoto, D.T., Simone, D.A. & Wilcox, G.L. (2010). Mechanisms of cancer Pain. *Molecular Interventions*, 10, 164-178.

Schnitzler, A. & Ploner, M. (2000).Neurophysiology and functional neuroanatomy of pain perception. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 17, 592-603.

Schulte-Hermann, R., Timmermann-Trosiener, I, Bartheke, G & Bursch, W. (1990). DNA synthesis, apoptosis, and phenotypic expression as determinants of growth of altered foci in rat liver during phenobarbital promotion. *Cancer Research*, 50, 5127-5135.

Schultheiss, P.J., Morse, B.C., Baker, W.H.. (1995). Evaluation of a transdermal fentanyl system in the dog. *Contemporary Topics in Laboratory Animal Science*, 34, 75–81.

Seres, I., Bajnok, L., Harangi, M., Sztanek, F., Koncsos, P. & Paragh, G. (2010). Alteration of PON1 activity in adult and childhood obesity and its relation to adipokine levels. *Advances in Experimental Medicineand Biology*, 660, 129-142.

Serteyn, D., Coppens, P., Jones, R., Verstegen, J., Philippart, C. & Lamy, M. (1993). Circulatory and respiratory effects of the combination medetomidine-ketamine in beagles. *Journal of Veterinary Pharmacology Therapeutics*, 16, 199–206.

Shacter, E., Beecham, E.J., Covey, J.M., Kohn, K.W. & Potter, M. (1988). Activated neutrophils induce prolonged DNA damage in neighboring cells. *Carcinogenesis*, 9, 2297-2304.

Shapiro, M. (1972). Redox balance in the body: An approach to quantification. *Journal of Surgical Research*, 3, 138-152.

Shi, Y.H., Wang, Y.X., Bingle, L., Gong, L.H., Heng, W.J., Li, Y. & Fang, W.G. (2005). In vitro study of HIF-1 activation and VEGF release by bFGF in the T47D breast cancer cell line under normoxic conditions: involvement of PI-3K/Akt and MEK1/ERK pathways. *Journal of Pathology*, 205, 530-536.

Short, C. E. (1998). Fundamentals of pain perception in animals. *Applied Animal Behaviour Science*, 59, 125-133.

Short, C. E. (2003). The management of animal pain where have we been, where are now, and where are we going? *The Veterinary Journal*, 165, 101-103.

Silveira, P. (2016). *Efeitos secundários da quimioterapia antineoplásica e seu impacto na qualidade de vida em cães e gatos com doença oncológica*. Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária. Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade de Lisboa.

Sies, H. (Ed.). (1985). *Oxidative stress*. New York: Academic Press.

Skinner, H.D., Zheng, J.Z., Fang, J., Agani, F. & Jiang, B.H. (2004). Vascular endothelial growth factor transcriptional activation is mediated by hypoxia-inducible factor 1 alpha, HDM2, and p70S6 in response to phosphatidylinositol 3-kinase/ AKT signaling. *Journal of Biological Chemistry*, 279, 45643-45651.

Sliwa, J.A. & Marciniak, C. (1999). Physical rehabilitation of the cancer patient. *Cancer Treatment and Research*, 100, 75-89.

Sosa, V., Moliné, T., Somoza, R., Paciucci, R., Kondoh, H., & LLeonart, M. E. (2013). Oxidative stress and cancer: An overview. *Ageing Research Reviews*, 12, 376-390.

Stilwell, G.T. (2009). *Pain evaluation and control after routine interventions in cattle*. Tese de Doutoramento em Ciências Veterinárias. Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade de Lisboa.

Subedi, B.D & Grossberg, G.T. (2011). Phantom Limb Pain: Mechanisms and Treatment Approaches. *Pain Research and Treatment*, 1-8.

Sun, Y., Huang, L., Mackenzie, G. G., & Rigas, B. (2011). Oxidative stress mediates through apoptosis the anticancer effect of phospho-nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Implications for the role of oxidative stress in the action of anticancer agents. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 338, 775-783.

Szczubial, M., Kankofer, M., Lopuszynski, W., Drabowski, R. & Lipko, J. (2004). Oxidative stress parameters in bitches with mammary gland tumours. *Journal of Veterinary Medicine. A, Physiology, Pathology and Clinical medicine*, 51, 336-340.

Tassone, D.M., Boyce, E., Guyer, J. & Nuzum, D. (2007). Pregabalin: a novel gamma-aminobutyric acid analogue in the treatment of neuropathic pain, partial-onset seizures, and anxiety disorders. *Clinical Therapeutics*, 29, 26-48.

Tavori, H., Aviram, M., Khatib, S., Musa, R., Nitecki, S., Hoffman, A.,..., Vaya, J. (2009). Human carotid atherosclerotic plaque increases oxidative state of macrophages and low-density lipoproteins, whereas paraoxonase 1 (PON1) decreases such atherogenic effects. *Free Radical Biology and Medicine*, 46, 607-615.

The World Small Animal Veterinary Association (2014). Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain. *Journal of Small Animal Practice*, 55, 10-68.

Tome, M., Johnson, D.B.F., Rimsza, L., Roberts, R., Grogan, T., Miller, T. (2005). A redox signature score identifies diffuse large B-cell lymphoma patients with a poor prognosis. *Blood*, 106, 3594-3601.



Toullec, A., Gerald, D., Despouy, G., Bourachot, B., Cardon, M., Lefort, S., ... Mechta-Grigoriou, F. (2010). Oxidative stress promotes myofibroblast differentiation and tumour spreading. *EMBO Molecular Medicine*, 2, 211-230.

Tranquilli, W.J., Thurmon, J.C. & Grimm, K.A. (Eds.).(2007). *Veterinary anesthesia and analgesia* (4<sup>th</sup> edition). Ames: Blackwell Publishing.

Trumpatoria, B.J.& Lascelles, B.D.X. (2010). Relief of chronic cancer pain. In J.M. Dobson and B.D.X. Lascelles (Eds.) *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology* (2<sup>nd</sup> edition) (pp.111-130). London: British Small Animal Veterinary Association.

Tuber, D.S., Hennessy, M.B., Sanders, S., Miller, J.A. (1996). Behavioral and glucocorticoid responses of adult domestic dogs to companionship and social separation. *The Journal of Comparative Psychology*, 110, 103-108.

Tvarijonaviciute, A., Kocaturk, M., Cansev, M., Tecles, F., Ceron, J.J. & Yilmaz Z. (2012). Serum butyrylcholinesterase and paraoxonase 1 in a canine model of endotoxemia: Effects of choline administration. *Research in Veterinary Science*, 93, 668-674.

Tvarijonaviciute, A., Tecles, F., Caldin, M., Tasca, S. & Céron, J. (2012). Validation of spectrophotometric assays for serum paraoxonase type-1 measurement in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 73, 34-40.

Tvarijonaviciute, A., García-Martínez, J. D., Caldin, M., Martínez-Subiela, S., Tecles, F., Pastor, J., & Ceron, J. J. (2015). Serum paraoxonase 1 (PON1) activity in acute pancreatitis of dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 56, 67-71.

Tzannes, S., Hammond, M.F. & Murphy, S (2008) Owners 'perception of their cats' quality of life during COP chemotherapy for lymphoma. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 10, 73-81.

Urch, C.E. & Suziki, R. (2008).Pathophysiology of somatic, visceral, and neuropathic cancer pain. In N. Skyes, M.I. Bennet & S. Yuan (Eds.) *Clinical Pain Management – Cancer Pain* (2<sup>nd</sup> edition). London: Hodder Arnold.

Vajdovich, P., Kriska, T., Mézes, M., Szabó, P.R., Balogh, N., Bánfi, A., ...., Jakus, J. (2005). Redox status of dogs with non-hodgjin lymphomas. An ESR study. *Cancer Letters*, 224, 229-346.

van den Beuken-van Everdingen, M.H., de Rijke, J.M., Kessels, A.G., Schouten, H.C., van Kleef, M. & Patijn, J. (2007). Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Annals of Oncology*, 18, 1437-1449.

Van Wijk, R., Van Wijk, E.P., Wiegant, F.A. & Ives, J. (2008). Free radicals and low-level photon emission in human pathogenesis: State of the art. *Indian Journal of Experimental Biology*, 46, 273-309.

Vaughn, A.E. & Deshmukh, M. (2008). Glucose metabolism inhibits apoptosis in neurons and cancer cells by redox inactivation of cytochrome c. *Nature Cell Biology*, 10, 1477-1483.

Vecka, M., Jáchymová, M., Vávrová, L., Kodydková, J., Macášek, J., Urbánek, M., ..., Zák, A. (2012). Paraoxonase-1 (PON1) status in pancreatic cancer: Relation to clinical parameters. *Folia Biologica*, 58, 231-237.

Velikova, G., Stark, D. & Selby, P. (1999). Quality of life instruments in oncology. *European Journal of Cancer*, 35, 1571-1580.

Verrax, J., Curi Pedrosa, R., Beck, R., Dejeans, N., Taper, H. & Bug Calderon, P. (2009). In situ modulation of oxidative stress: a novel and efficient strategy to kill cancer cells. *Current Medical Chemistry*, 16, 1821-1830.

Walker, T., Chan, D.L., Freeman, L.M., Milbury, P.E. & Blumberg, J.B. (2007). Serial determination of biomarkers of oxidative stress and antioxidant status in dogs with naturally occurring gastric dilatation-volvulus. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 17, 250-256.

Wang, H., Zhang, L., Zhao, X. & Yin, S. (2008). Effects of coenzyme Q10 or combined with micronutrients on antioxidant defense in rats. *Journal of hygiene research*, 37, 311-313.

Weary, D. M., Niel, L., Flower, F. C., & Fraser, D. (2006). Identifying and preventing pain in animals. *Applied Animal Behaviour Science*, 100, 64-76.

Wemelsfelder, F., Hunter, T.E., Mendl, M.T. & Lawrence, A.B. (2001). Assessing the "whole animal": a free choice profiling approach. *Animal Behaviour*, 62, 209-220.

Westermarck, J. & Kahari, V.M. (1999). Regulation of matrix metalloproteinase expression in tumor invasion. *The FASEB Journal*, 13, 781-792.

White, K. L., (2014). Recognition and Assessment of Acute Pain in the Dog. In C.M. Egger, Love & T. Doherty (Ed.), *Pain Management in Veterinary Practice* (pp.201-209). Iowa: Wiley-Blackwell.

Wiemer, E.A. (2011). Stressed tumor cell, chemosensitized cancer. *Nature Medicine*, 17, 1552-1554.

Winter, J. L., Barber, L. G., Freeman, L., Griessmayr, P. C., Milbury, P. E., & Blumberg, J. B. (2009). Antioxidant status and biomarkers of oxidative stress in dog with lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23, 311-316.

a) Wojciechowska, J.I., Hewson, C.J., Stryhn, H., Guy, N.C., Patronek, G.J. & Timmons, V. (2005). Evaluation of questionnaire regarding nonphysical aspects of quality of life in sick and healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 66, 1461-1467.

b) Wojciechowska, J.I., Hewson, C.J., Stryhn, H., Guy, N.C., Patronek, G.J. & Timmons, V. (2005). Development of a discriminative questionnaire to assess non-physical aspects of quality of life in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 66, 1453-1460.

Wolan, M.S. (2000). Interactions of oxidants with vascular signaling systems. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 20, 1430-1442.

Wood, P. (2003). Stress and dopamine: Implications for the pathophysiology of chronic widespread pain. *Medical Hypotheses*, 62, 420-424.

Woods, J.P. (2010) Palliative care for the cancer patient. In C.J. Henry & M.L. Higginbotham (Eds). *Cancer management in Small Animal Practice*. (pp.183-185). Missouri: Saunders Elsevier.

Woolf, C.J. & Mannion, R.J. (1999). Neuropathic pain: Aetiology, symptoms, mechanisms and management. *The Lancet*, 353, 1959-1964.

Yeates, J. & Main, D. (2009). Assessment of companion animal quality of life in veterinary practice and research. *Journal of Small Animal Practice*, 50, 274-281.



## **ANEXOS**



ESVONC 2015 – Comunicação em painel (autora)



ESVONC Annual Congress 2015, Krakow, Poland  
28<sup>th</sup> till 30<sup>th</sup> of May 2015




## Contribution for Recognition of Cancer Pain in dogs - possible indicators of life quality and well-being

Catarina S.F. Duarte<sup>1</sup>, Filipa L. Inácio<sup>1</sup>, Yannique M.F. Jacobs<sup>2</sup>, Gonçalo E.V. Vicente<sup>1</sup>, Telmo P. Nunes<sup>1</sup>, Berta F. São Braz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>CIISA/Faculdade de Medicina Veterinária, Portugal,  
<sup>2</sup>Graduate School of Life, Universiteit Utrecht, The Netherlands





### Introduction

Pain evaluation in companion animals is complex and challenging and there are few studies regarding cancer pain. The objective of this study was to investigate possible indicators of life quality and well-being in canine oncologic patients throughout treatment using surveys and analysing serum activity of PON1 (paraoxonase type 1), a protein with antioxidant properties that has been linked to diseases where oxidative stress ensues. Since PON1 protects phospholipids from oxidation but is inactivated during times of oxidative pressure it may play an important role in cancer and can be very interesting as clinical biomarker.

### Materials and methods

28 canine patients of both genders diagnosed as oncologic patients were studied throughout the time, being treated by chemotherapy (n=12), surgery (n=12) or both (n=3). In each visit the owners filled a quality of life survey regarding their pet. Pain was classified using the Glasgow Composite Pain Scale (GCPS). Blood samples were drawn for PON1 analysis, which was performed, using a spectrophotometric methodology adapted from Tvarijonavičiute et al. (2012) technique (1).

## Results

Age at diagnosis: average 9,9 ± 3,1 years

#### PON1 levels after 1 month

- ↓ in 18 patients
- ↑ in 10 patients → positive correlation with life quality score

#### Quality of life surveys

- Mobility scores → positive correlation with cardiovascular, respiratory, hygiene, pain and mental state scores
- Mental state score → positive correlation with the happiness score
- Pain → negative correlation with life quality




## Discussion

- Dogs in this study were treated individually considering what was best for them as determined by owner and clinician, which could have influenced their outcome
- PON1 has been proven to be a biomarker for prognosis in human cancer (2-3). When a Kaplan-Meier survival curve is established for both PON1 groups, it is clear that prognosis for the low PON1 activity group is far worse compared to the prognosis of the high activity group, as in accordance with the findings of Tome et al. (2005) (4).
- Mobility is an important factor towards quality of life and is related to increased antioxidant capacity.
- The mental state score was positively correlated with the happiness score and it has been demonstrated that emotional well-being and happiness are good predictors of pain management and quality of life (5-6).
- Although the GCPS is normally used in acute pain, it has been successfully applied in oncologic patients.

## Conclusions

- These results suggest that the quality of life surveys, the PON1 activity analysis and the Glasgow Composite Pain Scale can be helpful parameters that can facilitate treatment decisions and are worth of continued investigation.
- The behavior of PON1 in cancer could be an interesting and welcome candidate as a biomarker for prognosis, therapy responsiveness and survival and remission times and is worth analyzing.

### References:

1. Tvarijonavičiute, A., Tedes, F., Caldin, M., Tasca, S. & Cerón, J. (2012) Validation of spectrophotometric assays for serum paraoxonase type-1 measurement in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 73, 34-41.
2. Atay, A.E., Kaplan, M.A., Evliyaoglu, O., Ekin, N. & Isikdogan, A. (2014) The predictive role of paraoxonase 1 (PON1) activity on survival in patients with metastatic and nonmetastatic gastric cancer. *Clinical Therapeutics*, 165(1), 1-5.
3. Bobin Dubigeon, C., Jaffré, I., Joalland, M., Classe, J., Campone, M., Hervé, M. & Bard, J.M. (2012). Paraoxonase 1 (PON1) as a marker of short term death in breast cancer recurrence. *Clinical Biochemistry*, 45, 1503-1505.
4. Tome, M., Johnson, D.B.F., Rimssa, L., Roberts, R., Crogan, T., Miller, T., Briehtl, M.M. (2005) A redox signature score identifies diffuse large B-cell lymphoma patients with a poor prognosis. *Blood*, 106, 3594-3601.
5. Hwang, S. S., Chang, V. T., Fairclough, D. L., & Kasimis, B. (2002). Development of a cancer pain prognostic scale. *Journal of Pain and Symptom Management*, 24 (4), 366-378.
6. Iliopoulou, M.A., Kitchell, B.E., Yuzbasiyan-Gurkan, V. (2013). Development of a survey instrument to assess health-related quality of life in small animal cancer patients treated with chemotherapy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 242, 1679-1687.





# Can serum paraoxonase 1 (PON1) be a prognostic factor in canine oncology?

CIISA/ Faculdade de Medicina Veterinária— ULisboa

Inácio F.<sup>1</sup>, Duarte C.<sup>1</sup>, Jacobs Y.<sup>2</sup>, São Braz B.<sup>1</sup>, Vicente G.<sup>1</sup>, Nunes T.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> CIISA/ Faculdade de Medicina Veterinária — ULisboa, Portugal, <sup>2</sup> Graduated School of Life, Universiteit Utrecht, The Netherlands



## Introduction

Prognosis is one of the most important factors in the decision of the optimal therapeutic to apply on the cancer patient. The prognosis of lymphoma and mast cell tumor is influenced by several factors, however, to consider these parameters and prognostic markers so far available, additional laboratory tests associated with delays and costs, often substantial for the owners, are required. However, it is quite important to understand if there are other prognostic markers, with a simple and fast execution, enabling to help the veterinarian in their clinical decision.

Furthermore, there are evidences of the involvement of oxidative stress in tumor development since it can induce genetic mutations, injury of the DNA, genomic instability, cell proliferation, enhancement of cell survival and migration. With the increased cellular oxidative stress is possible to observe, in consequence, a decrease in activity of the antioxidants in the bloodstream.

This study was developed considering the antioxidant properties of PON1, the evidence of a decrease of antioxidants in the presence of neoplasias and the fact that no knowledge about studies correlating this enzyme with neoplastic disease in veterinary medicine.

The present study aimed to determinate the prognosis value of the PON1 variation in canine oncology, mainly in lymphoma and mast cell tumours.

## Experimental Work

The studied sample consisted in 48 dogs, half of which belonged to the control group and the remaining were oncologic patients: 8 with lymphoma and 16 with mast cell tumour.

In these animals we proceeded with the blood collection, after the diagnosis and before the beginning of any treatment. The value of PON1 activity in serum was determined by a spectrophotometric methodology adapted from Tvarijonavičiute *et al* (2012) technique. Statistical analysis was done to compare the PON1 values in the different groups, as well as the survival function.

## Results

A descriptive analysis was performed considering two groups: animals cancer patients and control animals. PON1 activity is presented on table 1. The evaluation of normality, conducted by Shapiro-Wilk test indicated that the sample population studied did not have a normal distribution for PON1 activity ( $p = 0.004$ ).

Considering the type of neoplasia, the average value of PON1 activity in animals with lymphoma was approximately half of the average shown by the animals of two other groups, since the control group and the group of mast cell tumor did not show averages very different.

In these three study groups there were observed statistically significant differences in the activity values of PON1 ( $p = 0.002$ ) and in magnitude, comparing the groups two by two.

Table 1. PON1 activity value in the different groups

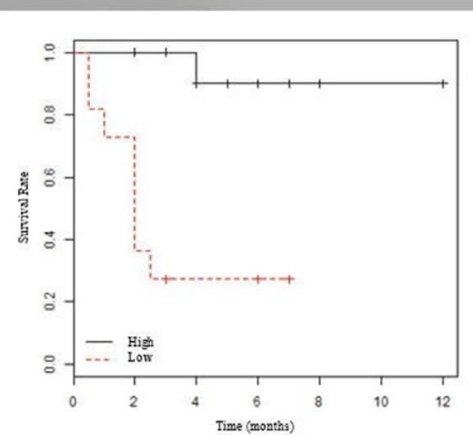
Groups	P Value	Statistical significance
Lymphoma – Control	0,00001	Significant
Mast cell tumour – Control	0,51580	Not Significant
Mast cell tumour - Lymphoma	0,000223	Significant

The Kaplan-Meier analysis in order to evaluate the survival time of cancer patients after determination of PON1 activity levels at the moment of blood sampling (figure 1). So it was considered that a "High" level of PON1 activity correspond to values higher than 1 U / ml and a "low" activity of PON1 correspond to values smaller than or equal to 1 U / ml. In the group of cancer patients studied, 13 animals had "High" PON1 activity values, while the remaining 11 had "Low" PON1 activity values.

The obtained values for the survival function on the two groups were statistically different ( $p = 0.005$ ).

Considering that animals with low values of PON1 activity have a lower survival time, it appears that PON1 activity values may have an important prognostic value in these diseases, and this information could be very important for the clinician and for the animal owner.

Figure 1— Survival time of cancer patients



## Conclusion

Although there are several prognostic markers for these tumors, analysis of the PON1 activity proved to be advantageous as it does not require additional exams, it has quick and easy execution and involves tiny additional cost to the owner. It can be concluded that the PON1 activity value can be a useful prognostic marker helping the veterinarian in the clinical management of the disease and the decision-making process regarding the owner's approach for their pet.

**A PARAOXONASE SÉRICA 1 (PON1) EM DOENTES ONCOLÓGICOS CANINOS.**

F Inácio<sup>1</sup> , C Duarte<sup>1</sup> , Y Jacobs<sup>2</sup> , G Vicente<sup>1</sup> , T Nunes<sup>1</sup> , B São Braz<sup>1</sup>

<sup>1</sup> CIISA/Faculdade de Medicina Veterinária, Portugal

<sup>2</sup> Graduate School of Life, Universiteit Utrecht, The Netherlands

A paraoxanase sérica tipo 1 (PON1) pertence à família das proteínas de fase aguda rápida negativa com propriedades antioxidantes, estando assim relacionada com doenças que envolvem o *stress* oxidativo. A iniciação e a progressão neoplásica têm sido relacionadas com o *stress* oxidativo, uma vez que este atua como agente de lesão genética, aumentando as mutações e levando à indução de lesão de ADN, instabilidade do genoma, proliferação celular, aumento de sobrevivência e migração celular. Associado à existência neoplásica observam-se baixas concentrações de antioxidantes no sangue. Uma vez que esta enzima não foi ainda estudada em oncologia canina realizou-se este estudo, que teve como objetivo avaliar a variação da PON1 em animais com linfoma e mastocitoma, perspetivando a sua eventual utilização como fator de prognóstico destas doenças. Foram avaliados 48 cães, metade pertencente ao grupo controlo e os restantes ao grupo de doentes oncológicos: oito com linfoma e dezasseis com mastocitoma. Tendo sido realizada a medição do valor de atividade da PON1 em todos os animais, após o diagnóstico e antes do início do tratamento. O valor de atividade da PON1 foi determinado por espectrofotometria, usando a metodologia descrita por Tvarijonaviciute et al (2012), adaptada às condições laboratoriais disponíveis. As análises estatísticas permitiram comparar os valores da PON1 dos diferentes grupos. Os resultados revelaram uma diminuição dos valores de PON1 nos doentes oncológicos, sendo esta mais acentuada nos animais com linfoma. Concluiu-se assim que a análise da atividade da PON1 está diminuída em animais com neoplasia, nomeadamente em cães com linfoma. Contudo, é necessário realizar estudos mais alargados para que possa ser definido o seu real valor como fator de prognóstico nestas neoplasias, podendo ajudar o clínico na decisão da abordagem terapêutica do seu doente.

**CONTRIBUIÇÃO PARA O RECONHECIMENTO DA DOR ONCOLÓGICA EM CÃES  
– POSSÍVEIS INDICADORES DE QUALIDADE DE VIDA E BEM-ESTAR**

**Introdução:** A avaliação da dor nos animais de companhia é complexa e desafiante, e existem poucos estudos no que toca à dor oncológica. O objectivo deste estudo consistiu na investigação de possíveis indicadores da qualidade de vida e bem-estar em doentes oncológicos caninos através da aplicação de um questionário de qualidade de vida e da análise da actividade da PON1 (paraoxanase tipo 1), uma proteína com propriedades antioxidantes que tem sido associada a doenças em que ocorre *stress* oxidativo e que tem provado ser um biomarcador de prognóstico em neoplasias humanas (1-2).

**Material e Métodos:** Neste estudo foram incluídos 28 cães, de ambos os géneros, diagnosticados como doentes oncológicos, que foram seguidos ao longo do tempo, durante os tratamentos de quimioterapia (n=12), cirurgia (n=12) ou ambos (n=3). Em cada visita do doente, foi solicitado aos proprietários que preenchessem um questionário sobre a qualidade de vida do seu animal. Para a classificação da dor utilizou-se a Escala Composta de Dor de Glasgow (ECDG). Foram realizadas colheitas de sangue para a análise da actividade sérica da PON1 por método espectrofotométrico, adaptado dos trabalhos de Tvarijonaviciute *et al.* (2012) (3).

**Resultados:** A idade média do diagnóstico na amostra foi de  $9 \pm 3.1$  anos. Um mês, após o diagnóstico, verificaram-se decréscimos na actividade da PON1 em 18 doentes, enquanto nos restantes 10, a actividade da PON1 aumentou, o que revelou uma correlação positiva com a qualidade de vida. Por comparação dos *scores* dos blocos temáticos 2 a 2, verificou-se uma correlação positiva da mobilidade com os blocos temáticos cardiovascular, respiratório, da higiene, dor e do estado mental. Este último parâmetro apresentou uma correlação positiva com o bloco temático da felicidade. Como esperado, obteve-se uma correlação negativa entre a dor e a qualidade de vida do animal.

Os doentes deste estudo foram tratados individualmente, tendo sido realizadas as melhores opções para os mesmos de acordo com o clínico e o dono, o que pode ter influenciado o desenlace da doença. Apesar da ECDG ser normalmente usada na avaliação da dor aguda, foi aplicada com sucesso na avaliação da dor dos doentes oncológicos.

Pelo estabelecimento de uma curva de sobrevivência de Kaplan-Meier para ambos os grupos da PON1 (doentes com decréscimos da actividade *versus* doentes com aumentos da actividade), é claro que o prognóstico para o grupo com valores de PON1 inferiores é francamente pior quando comparado com o prognóstico do grupo com valores de actividade mais elevados.

**Conclusões:** No estudo existiram algumas limitações, como o tempo que limitou a dimensão da amostra, assim como a sua homogeneidade no que toca ao tipo de neoplasias. De futuro, o ideal seria que se dispusesse uma amostra maior, mais homogénea, um tempo maior do estudo e das reavaliações após término do tratamento.

Contudo os resultados obtidos sugerem que os questionários de qualidade de vida, a análise da actividade da PON1 e o uso da ECDG podem ser parâmetros úteis que facilitam a tomada de decisões durante o tratamento, pois não requerem exames complementares adicionais.

1. Atay, A.E., Kaplan, M.A., Evliyaoglu, O., Ekin, N. & Isikdogan, A. (2014) The predictive role of paraoxonase 1 (PON1) activity on survival in patients with metastatic and nonmetastatic gastric cancer. *Clinical Therapeutics*, 165(1), 1-5.

2. Bobin Dubigeon, C., Jaffré, I., Joalland, M., Classe, J., Campone, M., Hervé, M. & Bard, J.M. (2012). Paraoxonase 1 (PON1) as a marker of short term death in breast cancer recurrence. *Clinical Biochemistry*, 45, 1503-1505.
3. Tvarijonaviciute, A., Tecles, F., Caldin, M., Tasca, S. & Cerón, J. (2012) Validation of spectrophotometric assays for serum paraoxonase type-1 measurement in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 73, 34-41.

Título da comunicação: Contribuição para o reconhecimento da dor oncológica em cães – possíveis indicadores de qualidade de vida e bem-estar

Primeiro autor: Catarina Sofia Ferreira Duarte

Contactos do primeiro autor - Endereço postal: Tapada das Mercês, Rua Professor Agostinho da Silva, nº9, 1º esq, 2725 – 528, Mem Martins; telemóvel: 916972759; endereço eletrónico: catarina.ferreira.duarte@gmail.com

Restantes autores: Filipa L. Inácio, Yannique M.F. Jacobs, Gonçalo E.V. Vicente, Telmo P. Nunes, Berta F. São Braz

Instituições a que pertencem os restantes autores:

Filipa L. Inácio, Gonçalo E.V. Vicente, Professor Telmo P. Nunes e Professora Doutora Berta São Braz: CIISA/Faculdade de Medicina Veterinária, Avenida da Universidade Técnica, Pólo Universitário da Ajuda, 1300-477, Lisboa, Portugal;

Yannique M.F. Jacobs: Graduate School of Life, Universiteit Utrecht, The Netherlands

Eu, Catarina Sofia Ferreira Duarte declaro que esta comunicação não foi apresentada/aceite para apresentação em outro congresso/reunião de âmbito nacional.



## Anexo II - Termo de Responsabilidade e Certificado de Autorização



### Declaração de consentimento informado

Eu, \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_, cuidador/a do animal “\_\_\_\_\_”, abaixo assinado, autorizo a sua participação no projecto, podendo assim realizar as intervenções descritas, para fins de investigação sobre a Dor Oncológica. Confirmando ter sido informado/a e esclarecido/a sobre as condições deste estudo.

Intervenções na qual confirmo a minha participação:

- Responder a um questionário de “Qualidade de vida” sempre que o meu animal vier à consulta.

Intervenções na qual confirmo e autorizo a participação do meu animal:

- Colheita de cerca de 3 mililitros de sangue nos pontos de controlo (tendo compreendido que a colocação de catéter para esse efeito é necessária para realização da quimioterapia e/ou cirurgia, consoante o caso).
- Avaliação através de Escalas de Dor nos pontos de controlo.

Lisboa, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_

---

(Assinatura do proprietário)

*Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade de Lisboa*



## Anexo III – Questionário de Qualidade de Vida aplicado no *Royal Veterinary College*

### Quality of Life Assessment

Pet name:	Pet owner:	QMH case no:
Survey date:	Dog weight (kg): _ _ _ Body Condition Score: _ /9 (Fill by clinician)	Person completing survey:

I am filling in this form: Before my pet's first treatment ☐ At a follow-up visit ☐

**Instructions:** This questionnaire is designed to assess your pet's health-related quality of life. For each statement below, please indicate the category that most accurately reflects your pet's current health status with a cross. If this is the first treatment visit, you should reflect on your pet's health status over the preceding week. For a follow-up visit, consider your pet's health over the time period since the last visit.

Example:	Never	Infrequently	Sometimes	Frequently	Always	N/A
My pet has been enjoying life				X		

Happiness	Strongly disagree	Disagree	Neutral	Agree	Strongly agree	N/A
My pet has been playing a normal amount for him/her						
	Never	Infrequently	Sometimes	Frequently	Always	N/A
My pet has been responding to my presence						
My pet has been happy to see me when I get home						
My pet has been doing the things he/she usually likes. <b>Example:</b>						
My pet has been enjoying life						

Comments:

.....

.....

Mental status	Strongly disagree	Disagree	Neutral	Agree	Strongly agree	N/A
My pet has had more good days than bad days						
My pet has been sleeping a normal amount of time for him/her						
	Never	Infrequently	Sometimes	Frequently	Always	N/A
My pet has been sleeping comfortably						
My pet has seemed dull or depressed, not alert						
My pet has seemed anxious/stressed						

Comments:

.....

.....

Comfort level	Never	Infrequently	Sometimes	Frequently	Always	N/A
My pet has <del>not shown</del> signs of pain						
My pet has appeared restless / unsettled						

Comments:

.....

.....

Appetite / food intake	Never	Infrequently	Sometimes	Frequently	Always	N/A
My pet has been eating a normal amount						
My pet has shown difficulty in eating						
My pet has been eating his/her usual diet						



## Quality of Life Assessment

My pet has shown a picky (variable) appetite						
--	--	--	--	--	--	--

Comments:

Gastro-intestinal function	Never	Infrequently	Sometimes	Frequently	Always	N/A
My pet's defaecation has been normal						
My pet has had diarrhoea /constipation/straining						
My pet has been nauseous or has been vomiting						

Comments:

Drinking and urination	Never	Infrequently	Sometimes	Frequently	Always	N/A
My pet is drinking a normal amount						
My pet is urinating normally						

Comments:

Mobility	Never	Infrequently	Sometimes	Frequently	Always	N/A
My pet has been moving around normally						
My pet's activity level has been normal for him/her						
My pet has shown difficulties getting up						

Comments:

Cardiovascular system/ respiratory	Never	Infrequently	Sometimes	Frequently	Always	N/A
My pet's breathing has been normal						
My pet has been getting tired easily						
My pet has shown coughing						

Comments:

General health	Strongly disagree	Disagree	Neutral	Agree	Strongly agree	N/A
My pet has been generally well						
I believe there has been a decrease in my pet's quality of life caused by his/her cancer						
I believe there has been a decrease in my pet's quality of life caused by the treatment received						
My pet has been having a good quality of life						

Comments:

*Thank you for completing this questionnaire!*

**Anexo IV - Índice de dor crónica de Helsínquia**  
**(Helsinki Chronic Pain Index)**

**Questionário para o dono**

**Índice de Dor Crónica de Helsínquia (HCPI – Helsinki Chronic Pain Index)**

Data \_\_\_\_\_ Questionário nº 1   2   3   4   5   6   7   8   9   10   \_\_\_\_\_

Nome do Cão \_\_\_\_\_ Procedimento: \_\_\_\_\_

Nome do Dono \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

**Escolha apenas uma hipótese – A que melhor descrever o seu animal**

\_\_\_\_\_

**1. Qualifique o estado de espírito do seu cão:**

Muito alerta	Alerta	Nem alerta, nem indiferente	Indiferente	Muito indiferente
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**2. Classifique a vontade de o seu cão brincar:**

Muita vontade	Com vontade	Relutante	Muito relutante	Não brinca
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**3. Classifique a frequência com que o seu cão se queixa de dor vocalmente (chorar, ganir, chinar etc.):**

Nunca	Raramente	Algumas vezes	Frequentemente	Muito frequentemente
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**4. Classifique a facilidade de o seu cão andar:**

Anda com muita facilidade	Anda com facilidade	Anda nem com facilidade, nem com dificuldade	Anda com dificuldade	Anda com muita dificuldade
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**5. Classifique a facilidade de o seu cão trotar:**

Trotar com muita facilidade	Trotar com facilidade	Trotar com alguma dificuldade	Trotar com muita dificuldade	Não trotar
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**6. Classifique a facilidade de o seu cão correr:**

Corre com muita facilidade	Corre com facilidade	Corre com alguma dificuldade	Corre com muita dificuldade	Não corre
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7. Classifique a facilidade de o seu cão saltar (ex: para o carro ou para o sofá...)
- |                            |                          |                              |                             |                          |
|----------------------------|--------------------------|------------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| Salta com muita facilidade | Salta com facilidade     | Salta com alguma dificuldade | Salta com muita dificuldade | Não salta                |
| <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>     | <input type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/> |
8. Classifique a facilidade de o seu cão em deitar-se:
- |                          |                          |   |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|---|--------------------------|--------------------------|
| Com muita facilidade     | Com facilidade           | Nem com facilidade, Nem com dificuldade | Com dificuldade          | Com muita dificuldade    |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
9. Classifique a facilidade de o seu cão em levantar-se da posição de deitado:
- |                          |                          |   |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|---|--------------------------|--------------------------|
| Com muita facilidade     | Com facilidade           | Nem com facilidade, Nem com dificuldade | Com dificuldade          | Com muita dificuldade    |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
10. Classifique a facilidade de o seu cão se movimentar depois de um descanso prolongado:
- |                          |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Nunca difícil            | Raramente difícil        | Algumas vezes difícil    | Frequentemente difícil   | Sempre difícil           |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
11. Classifique a facilidade de o seu cão andar após um exercício ou uma actividade intensa:
- |                          |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Nunca difícil            | Raramente difícil        | Algumas vezes difícil    | Frequentemente difícil   | Sempre difícil           |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

---

Obrigado pela sua ajuda!

Notas do veterinário:

---



---



---

This canine chronic pain index has been developed at the University of Helsinki, Finland. For information about the HCPI, please contact Anna Hielm-Björkman, DVM, PhD at: [anna.hielm-bjorkman@helsinki.fi](mailto:anna.hielm-bjorkman@helsinki.fi)



HELSINGIN YLIOPISTO  
HELSINGFORS UNIVERSITET  
UNIVERSITY OF HELSINKI

## Anexo V - Questionário de qualidade de Vida aplicado no estudo



### Dor oncológica - Avaliação da qualidade de vida



Data da consulta:	Clinico: Enfermeiro:
Nome do dono:	Nome do animal:
Idade: Sexo: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> C/E <input type="checkbox"/>	Peso (kg): _ _ _ Condição corporal: _ /9
Raça:	Procedimento cirúrgico realizado:
Tumor:	
Citostático administrado:	
Outras medicações:	

Estou a preencher este questionário (X):	
<input type="checkbox"/>	Antes do tratamento do meu animal.
<input type="checkbox"/>	No dia de sessão de quimioterapia.
<input type="checkbox"/>	No dia de cirurgia.
<input type="checkbox"/>	Numa consulta de reavaliação.

**Instruções:** Este questionário tem por objectivo a avaliação da saúde do animal, através da sua qualidade de vida. Para cada uma das questões abaixo indicadas, escolha a categoria que reflecte o estado de saúde do seu animal com maior rigor. Se esta é uma consulta antes do tratamento do seu animal, reflecta sobre o estado de saúde dele durante os dias da semana anteriores à mesma. Se for uma consulta para sessão de quimioterapia, reavaliação do pós – operatório ou apenas de reavaliação, considere o estado de saúde durante o período de tempo posterior à última visita.

Exemplo:	nunca	raramente	algumas vezes	frequentemente	sempre
O meu animal tem apreciado a sua vida				X	

Felicidade:	discordo fortemente	discordo	neutro	concordo	concordo fortemente
O meu animal tem brincado o tempo suficiente para o que lhe é habitual					
	nunca	raramente	algumas vezes	frequentemente	sempre
O meu animal tem reagido à minha presença					
O meu animal fica contente por me ver quando chego a casa					
O meu animal tem feito coisas que normalmente gosta					
O meu animal tem apreciado a sua vida					

Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade de Lisboa

	nunca	raramente	algumas vezes	frequentemente	sempre
O meu animal tem prestado atenção aos seus brinquedos					
O meu animal tem interagido com outros animais que contacta					

Comentários:

.....

.....

Estado mental:	discordo fortemente	discordo	neutro	concordo	concordo fortemente
O meu animal tem tido mais dias bons do que maus					
O meu animal tem dormido o tempo suficiente para o que lhe é habitual					
	nunca	raramente	algumas vezes	frequentemente	sempre
O meu animal tem dormido confortavelmente					
O meu animal tem estado prostrado, deprimido, pouco alerta...					
O meu animal tem estado ansioso/stressado					

Comentários:

.....

.....

Higiene:	nunca	raramente	algumas vezes	frequentemente	sempre
O meu animal tem-se mantido limpo					
O meu animal tem-se apresentado com o pêlo em mau estado					

Comentários:

.....

.....

Apetite:	nunca	raramente	algumas vezes	frequentemente	sempre
O meu animal tem comido quantidades normais de alimento					
O meu animal tem demonstrado dificuldade em comer					
O meu animal tem comido a sua dieta normal					
O meu animal tem tido um apetite caprichoso					

Comentários:

.....

.....

<b>Função gastro-intestinal:</b>	<b>nunca</b>	<b>raramente</b>	<b>algumas vezes</b>	<b>frequentemente</b>	<b>sempre</b>
O meu animal tem defecado normalmente					
O meu animal tem tido diarreia					
O meu animal tem dificuldade em defecar					
O meu animal tem vomitado/estado nauseado					

Comentários:

.....

.....

<b>Abeberamento e micção:</b>	<b>nunca</b>	<b>raramente</b>	<b>algumas vezes</b>	<b>frequentemente</b>	<b>sempre</b>
O meu animal tem bebido normalmente					
O meu animal tem urinado normalmente					

Comentários:

.....

.....

<b>Mobilidade:</b>	<b>nunca</b>	<b>raramente</b>	<b>algumas vezes</b>	<b>frequentemente</b>	<b>sempre</b>
O meu animal tem-se movimentado normalmente					
Os níveis de actividade do meu animal têm estado normais para o que lhe é habitual					
O meu animal tem demonstrado dificuldade em levantar-se					
O meu animal tem demonstrado dificuldade em andar					
O meu animal tem demonstrado dificuldade em correr					
O meu animal tem demonstrado dificuldade em subir (escadas, o sofá, a cama, etc)					

Comentários:

.....

.....

<b>Sistema cardiovascular/respiratório:</b>	<b>nunca</b>	<b>raramente</b>	<b>algumas vezes</b>	<b>frequentemente</b>	<b>sempre</b>
O meu animal tem respirado normalmente					
O meu animal tem-se cansado facilmente					
O meu animal tem tossido					

Comentários:

.....

.....

Saúde em geral:	discordo fortemente	discordo	neutro	concordo	concordo fortemente
No geral, o meu animal tem estado bem					
Acredito que tem havido uma diminuição da qualidade de vida do meu animal devido ao tumor					
Acredito que tem havido uma diminuição da qualidade de vida do meu animal devido ao tratamento que tem feito para o tumor					
O meu animal tem tido uma boa qualidade de vida					

Comentários:

.....

.....

Ligação emocional do dono:	nunca	raramente	algumas vezes	frequentemente	sempre
Aceito e apoio o meu animal enquanto doente oncológico					
Preocupo-me com os possíveis efeitos secundários do tratamento do meu animal					
Preocupo-me com o agravamento da saúde do meu animal					
Preocupo-me com a dor que o meu animal possa ter					
Cumpro a medicação do meu animal					
Garanto que o meu animal se mantenha activo					
Garanto que o meu animal coma e beba diariamente					
Acredito que o meu animal vai melhorar					

Comentários:

.....

.....

Dor:	nunca	raramente	algumas vezes	frequentemente	sempre
O meu animal tem estado com dor					
O meu animal queixa-se de dor vocalmente (chorar, ganir, chiar, etc)					
O meu animal tem estado inquieto/ perturbado					
O meu animal parece estar sensível ou com dor na zona do tumor					

Comentários:

.....

.....



Obrigada por completar este questionário!

Catarina Sofia Ferreira Duarte

*Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade de Lisboa*

## Anexo VI – Caracterização detalhada da amostra

Animal	Género	Idade	Neoplasia	Quimioterapia	Cirurgia	Internamento	Situação actual
1	Fêmea esterilizada	11	Mastocitoma	10	0	0	Vivo
2	Macho	12	Carcinoma espinocelular	4	0	0	Morto
3	Fêmea esterilizada	17	Mastocitoma	0	1	0	Morto
4	Fêmea esterilizada	12	Carcinoma mamário + tumor do ovário	1	0	0	Morto
5	Macho	16	Melanoma oral + hemangiossarcoma	0	1	0	Vivo
6	Fêmea esterilizada	8	Plasmocitoma	0	1	0	Vivo
7	Fêmea esterilizada	10	Mastocitoma	7	1	0	Vivo
8	Macho	8	Osteossarcoma	2	0	0	Morto
9	Fêmea	5	Mastocitoma	0	1	0	Vivo
10	Fêmea esterilizada	11	Osteossarcoma	0	1	0	Vivo
11	Macho	7	Osteossarcoma	0	1	0	Morto
12	Fêmea	12	Carcinoma mamário + Mastocitoma	0	1	0	Vivo
13	Fêmea	10	Ameloblastoma acantomatoso oral	0	1	0	Vivo
14	Macho	9	Carcinoma das células de transição da bexiga	0	0	1	Morto
15	Fêmea	13	Carcinoma mamária	0	1	0	Vivo
16	Fêmea	7	Mastocitoma	0	1	0	Vivo
17	Fêmea	12	Carcinoma mamário	0	1	0	Vivo
18	Fêmea	9	Linfoma	0	1	0	Vivo
19	Fêmea esterilizada	10	Mastocitoma	10	0	0	Vivo
20	Macho	6	Linfoma	7	0	0	Morto
21	Macho	11	Carcinoma espinocelular	2	0	0	Morto
22	Macho	6	Mastocitoma	8	0	1	Morto
23	Fêmea	7	Mesotelioma	3	0	0	Vivo
24	Fêmea	9	Mesotelioma	2	0	0	Vivo
25	Macho	11	Sarcoma esplénico	5	0	0	Vivo
26	Fêmea	9	Hemangiossarcoma	5	0	0	Vivo
27	Macho	5	Mastocitoma	10	0	1	Vivo
28	Fêmea	11	Carcinoma mamário	2	0	0	Vivo